



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 128

Osteoporosis

Octubre 2018

OSTEOPOROSIS

SUMARIO

- *Fisiología del hueso*
 - o *Remodelado óseo*
 - o *Metabolismo óseo*
- *Osteoporosis*
 - o *Diagnóstico*
 - o *Factores de riesgo*
 - *No modificables: edad, sexo, raza, genética*
 - *Modificables: hábitos de vida, enfermedades osteopenizantes, tratamientos farmacológicos*
 - o *Epidemiología e impacto económico*
 - o *Manifestaciones clínicas*
 - o *Tratamiento*
 - *Medidas generales: modificación del estilo de vida*
 - *Tratamiento farmacológico: osteoformadores (PTH y derivados) y antirresortivos (calcio, vitamina D, bisfosfonatos, agentes anti-RANKL, moduladores selectivos de receptores estrogénicos, calcitonina, terapia hormonal, etc.). Tratamientos experimentales.*
 - o *Terapéutica farmacológica*
 - o *Dispensación de medicamentos antiosteoporóticos en farmacia comunitaria (SNS)*
 - o *Osteonecrosis y tratamiento antiosteoporótico*
- *El papel del farmacéutico asistencial*
 - o *Actuación en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis*
 - o *Recomendaciones para una correcta administración oral de los bisfosfonatos*
 - o *Actuación sobre la adherencia al tratamiento*
 - o *Recomendaciones para evitar las caídas*
- *Bibliografía*



FISIOLOGÍA DEL HUESO

Los huesos, que integran el sistema esquelético, ejercen una función esencial de sostén, contribuyen a mantener la forma del cuerpo y posibilitan el movimiento. El tejido fundamental del hueso es el tejido óseo, que juega además un importante papel en la hematopoyesis y en el metabolismo mineral. Posee una extraordinaria actividad metabólica y presenta una importante vascularización e inervación. Pese a la imagen de estabilidad y de inercia fisiológica, el tejido óseo tiene en realidad una extraordinaria actividad metabólica y presenta una importante vascularización e inervación (Fernández, 2018).

Su estructura y funcionamiento están sujetos a un delicado equilibrio metabólico, entre la formación de nuevo hueso y la eliminación del obsoleto, que permite no solo renovar el tejido óseo, sino también controlar el metabolismo del calcio. Este proceso, al que se denomina remodelado óseo, está regulado por factores tanto locales como sistémicos, de tal manera que el proceso de adaptación del hueso no depende solo de un efecto mecánico, sino también de factores hormonales y del estado normal de las

células implicadas, así como de factores neurovasculares locales y regionales del hueso.

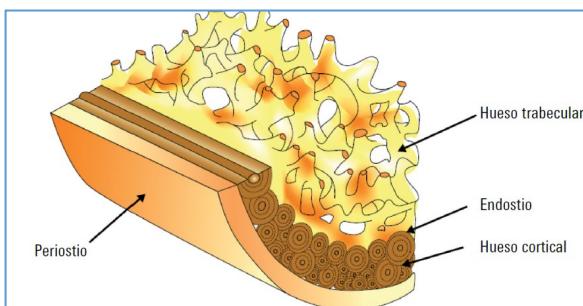


Figura 1. Microarquitectura del hueso.

El esqueleto está constituido por huesos y cartílagos. Es un sistema en constante recambio tisular y que tiene diferentes funciones (mecánica, protectora, hematopoyética, almacén de minerales, etc.). El tejido fundamental del

hueso es el **tejido óseo**, un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e inervado.

El hueso está formado en su parte externa por el **periostio**, una capa de tejido conjuntivo que está adherida al **hueso cortical** o compacto, que se dispone formando haces de columnas recorridas por un canal central que le confieren una disposición tubular (*osteonas* corticales o sistema de Havers), responsable de la resistencia y elasticidad de los huesos largos del cuerpo. Recubriendo al hueso cortical en su parte interna se sitúa el **endostio**. La zona central del hueso es el **hueso trabecular** o esponjoso, que está constituido por laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra medula ósea (Figura 1). Esta estructura del hueso es la responsable de muchas de sus propiedades, entre las que podemos destacar la rigidez, la resistencia, la flexibilidad y la ligereza, además de importantes funciones metabólicas.



TIPO DE COMPONENTE	ELEMENTO	FUNCIÓN	
Componente celular (< 2%)	Osteoblastos	Derivados de células madre mesenquimales que sintetizan la matriz orgánica (osteoid). En su mayoría se integran en la matriz calcificada transformándose en osteocitos , o se transforman en células de recubrimiento , o sufren apoptosis	
	Osteocitos	Comunicados entre sí a través de canaliculos que atraviesan la matriz ósea, producen y absorben componentes de la matriz y son esenciales en la regulación de la formación y degradación del hueso	
	Osteoclastos	Derivados de células madre hematopoyéticas, (vinculados a los monocitos-macrófagos) que se diferencian a precursores de osteoclastos cuya fusión da lugar al osteoclasto multinucleado que madura y adquiere una morfología característica (una zona de ribete en cepillo en contacto con el tejido óseo calcificado). Provocan la disolución del componente mineral y la matriz orgánica, necesaria para la renovación del tejido óseo	
Matriz ósea (> 98%)	Matriz orgánica (30%)	Colágeno (fundamentalmente de tipo I)	Las fibras de colágeno dotan al hueso de flexibilidad y resistencia a la tracción
		Osteonectina	Secretada por los osteoblastos, se une a las células óseas mediante integrinas y al colágeno y los cristales de hidroxipatita favoreciendo la mineralización
		Osteocalcina	Familia de proteínas relacionadas con el TGF- β , que aumenta la rapidez de formación y reparación ósea (BMP-2, BMP-4, BMP-7)
		Osteopontina	Fosfoproteína con alta afinidad por la hidroxipatita, contribuye a la mineralización del hueso
		Proteoglicanos (condroitín sulfato y ácido hialurónico, decorina, biglicano)	Se unen al colágeno y aportan soporte estructural a la adhesión de la matriz extracelular y contribuyen a la organización de la matriz ósea
Sales minerales (70%)	Fosfato cálcico (hidroxipatita)	Unida a la matriz orgánica, aporta dureza, rigidez y resistencia a la compresión	

BMP: proteínas morfogenéticas óseas; TGF- β : factor de crecimiento transformante β

Tabla 1. Composición del hueso.

REMODELADO ÓSEO

El hueso es un tejido en continua renovación, en función de la actuación de sus dos grupos principales de células, los osteoblastos y los osteoclastos. Los **osteoblastos** son las células formadoras de hueso, no solo durante el crecimiento, sino también en el proceso de renovación. Producen los componentes de la matriz ósea (sustancia fundamental y colágeno). Una vez mineralizada la matriz, algunos osteoblastos quedan atrapados dentro, transformándose en **osteocitos**. Los **osteoclastos** son las células encargadas de destruir el hueso envejecido, fenómeno que se conoce como **resorción ósea**.

El hueso se adapta progresivamente durante toda la vida mediante procesos de **modelado**, que implica el control de crecimiento y morfología del hueso, y de **remodelado**, que permite el mantenimiento del volumen óseo, la reparación del daño tisular y la homeostasis del metabolismo fosfocalcico.

El **remodelado óseo** es el resultado de la acción coordinada de osteoblastos y osteoclastos que en un organismo maduro y sano mantienen un equilibrio entre los procesos de resorción y formación. Durante el crecimiento somático predomina la actividad osteoclástica (formadora) y, durante la vejez o en cuadros de osteoporosis, la actividad osteoclástica. La compleja interrelación entre osteoblastos y osteoclastos está influenciada por múltiples factores. El proceso de remodelado óseo se lleva a cabo simultáneamente en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto, tanto en la superficie trabecular como cortical del hueso. En cada una de ellas el hueso es destruido y después sustituido por otro recién formado. El conjunto de células (osteoclastos, osteoblastos) que desarrollan este proceso en cada una de las localizaciones constituye lo que se llama **unidades óseas de remodelación**.

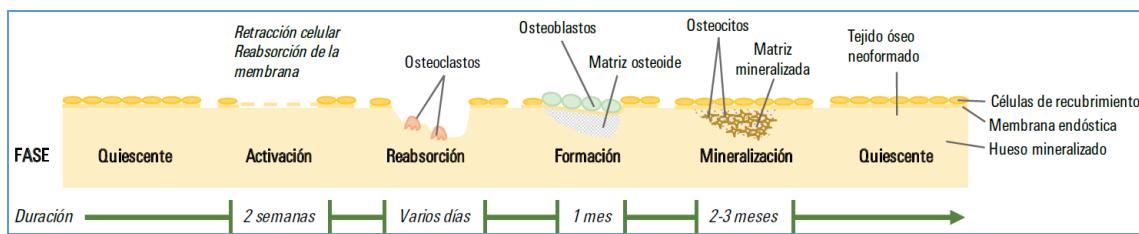


Figura 2. Fases del remodelado óseo

El hueso en condiciones normales se encuentra en la **fase quiescente**, es decir, en condiciones de reposo (Figura 2). Una serie de factores como pueden ser traumatismos, microfracturas, cambios hormonales y la presencia de citocinas, interleucina 1 (IL-1), IL-6, prostaciclina (PGI₂) o *factor de necrosis tumoral alfa* (TNF α) inician la **fase de activación**, favorecen la retracción de las células de revestimiento (osteoblastos maduros o *lining cells*) y la secreción de colagenasa por estas últimas, que va a disolver la matriz de colágeno de tipo I sobre la que se asientan, exponiendo así la superficie mineralizada. Los osteoblastos liberan además *factor estimulante de colonias de macrófagos* (M-CSF) y ligando del receptor activador del *factor nuclear kappa-B* (RANKL), que atraen a los precursores de osteoclastos, que van a proliferar y dar lugar a los osteoclastos activos que actúan sobre la superficie mineralizada disolviéndola, con lo que comienza la **fase de reabsorción**, en la que descomponen la matriz osteoide dando lugar a las denominadas *lagunas de Howship*.

Los osteoclastos, derivados de la línea monocito-macrófago, liberan factores de crecimiento: *factor de crecimiento transformante beta* (TGF β), *factor de crecimiento derivado de las plaquetas* (PDGF) y *factor de crecimiento insulínico tipo 1* (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), también conocido como *somatomedina C*. De forma simultánea, en las zonas donde han actuado los macrófagos y donde se liberaron los factores de crecimiento, se produce un agrupamiento de preosteoblastos, los cuales sintetizan una sustancia cementante sobre la que posteriormente se va a adherir el nuevo tejido, expresando *proteínas morfogenéticas óseas* (BMP), responsables de la diferenciación de los osteoblastos, los cuales a su vez sintetizan la sustancia osteoide para llenar las zonas erosionadas, finalizando así la **fase de formación** y dando comienzo a la **fase de mineralización**. Esta última comienza a los 30 días de haberse sintetizado la sustancia osteoide y finaliza a los 130 días en el hueso cortical y a los 90 días en el trabecular, comenzando así de nuevo la fase quiescente o de reposo. La resorción se desarrolla durante unas 3 semanas y la formación durante 3 o 4 meses. Las unidades de remodelación renuevan al cabo del año un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del trabecular.

FACTORES DE CRECIMIENTO	FUNCIÓN
IGF-1 y 2 (factor de crecimiento análogo a la insulina 1 y 2)	Incrementan el número y función de los osteoblastos. Regulados por hormona de crecimiento, estrógenos, progesterona (aumentan su producción) y glucocorticoides (inhiben su producción)
TGF- β (factor de crecimiento transformante β)	Potente estimulador de la formación ósea (inhibe la reabsorción por disminución de la formación y diferenciación de osteoclastos)
BMP (proteínas morfogenéticas óseas, familia TGF- β)	Osteoinductivas. Estimulan la osteogénesis e inhiben la osteoclastogénesis
PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	Favorece la reabsorción ósea y estimula la síntesis proteica llevada a cabo por los osteoblastos
FGF (factor de crecimiento fibroblástico)	Anabolizante óseo (favorece la división celular de osteoblastos de células endoteliales y vasculares y fibroblastos)
EGF (factor de crecimiento epidérmico)	Doble acción formadora y destructora del hueso (esta última más conocida)
VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial)	Factor clave en la reparación de fracturas y la regeneración ósea por aumento de vasodilatación
TNF- α (factor de necrosis tumoral α)	Estimula la reabsorción ósea
GM-CSF y M-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y factor estimulante de colonias de macrófagos)	Importantes para la osteoclastogénesis pero sin efecto sobre la actividad osteoclástica

Tabla 2. Principales factores de crecimiento implicados en el remodelado óseo

Entre los **factores locales reguladores del remodelado óseo**, juegan un importante papel las **proteínas de la matriz**, puesto que diversos estudios las señalan como moduladores de **factores de crecimiento** (Tabla 2) (polipéptidos producidos ya sea por las células óseas o en tejidos extraóseos que modulan el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular). Por lo tanto, las proteínas de la matriz participan en la regulación de la proliferación, la migración y la diferenciación de las células osteoblásticas.

También se ha demostrado la influencia de algunas **citocinas**, producidas por células linfocíticas y monolíticas, en el remodelado óseo (Tabla 3).

CITOQUINAS	FUNCIÓN
IL-1	Estimula la reabsorción ósea
IL-6	Estimula la reabsorción ósea. Estimula la osteoclastogénesis
IL-11	Induce la osteoclastogénesis
Prostaglandina	Favorece la reabsorción ósea (<i>in vitro</i>) y participa en la destrucción ósea (<i>in vivo</i>)
IL: interleucina	

Tabla 3. Principales citocinas implicadas en el remodelado óseo

De igual manera, la **vascularización** es fundamental para el desarrollo óseo, pues aparte de ser el primer paso para la osificación (formación del tejido óseo), permite el aporte necesario de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento. El correcto funcionamiento del **sistema endocrino** resulta esencial. Son muchas las hormonas que tienen influencia de uno u otro modo sobre el metabolismo óseo y contribuyen al desarrollo normal del esqueleto (Tabla 4).



HORMONAS		FUNCIÓN
Tiroideas		Doble efecto: estimulan la síntesis de matriz osteoide por los osteoblastos y su mineralización, aumentando IGF-1, y estimulan la reabsorción por aumento de osteoclastos
Parathormona (PTH)	Controla la homeostasis de calcio favoreciendo su reabsorción y estimula la formación ósea por síntesis de RANKL por parte de células osteoblásticas	
Calcitonina	Inhibe la reabsorción ósea al reducir el número y la actividad de los osteoclastos (transitorio)	
Calcitriol o vitamina D ₃	Favorece la reabsorción intestinal de calcio y fosfato y, por tanto, la mineralización ósea	
Andrógenos	Anabolizantes sobre hueso por estímulo de receptores de osteoblastos. Su déficit se asocia a menor densidad ósea	
Estrógenos	Doble efecto: disminuyen la reabsorción y aumentan el número y la función de los osteoblastos favoreciendo la formación ósea	
Progesterona	Anabolizante a través de osteoblastos o por competición de receptores osteoblásticos de los glucocorticoides	
Insulina	Estimula la síntesis de la matriz por aumento de IGF-1	
Glucocorticoides	Dosis altas: efecto catabólico Dosis fisiológicas: capacidad osteogénica favoreciendo diferenciación osteoblástica	
Hormona de crecimiento (GH)	Acción directa: sobre osteoblastos, estimulando su actividad Acción indirecta: sobre hueso, por aumento de IGF-1 y 2 por los osteoblastos, aumentando su número y función	
IGF-1 e IGF-2: factor de crecimiento análogo a la insulina 1 y 2; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B		

Tabla 4. Descripción de hormonas implicadas en el remodelado óseo

Existen dos tipos básicos de **alteraciones de la remodelación ósea**: las modificaciones en el *balance óseo* y las producidas en el *recambio óseo*. El **balance óseo** es la diferencia entre la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos y la formada por los osteoblastos en cada unidad de remodelación. Hasta los 30 años se mantiene una situación de equilibrio o neutralidad, se crea tanto hueso como se destruye, pero a partir de esta edad el balance empieza a ser negativo, contribuyendo al desarrollo de osteoporosis. Otras circunstancias que favorecen el balance negativo son el cese de la función la ovárica (por el déficit estrogénico), responsable del incremento del riesgo de osteoporosis tras la menopausia, el hiperparatiroidismo o el tratamiento crónico con corticosteroides.

El **recambio óseo** o tasa de renovación ósea se relaciona con el número de unidades de remodelación y su actividad, teniendo más peso el número de unidades. Un aumento del recambio óseo potencia las perdidas óseas del balance negativo y la alteración de la microarquitectura, disminuyendo la mineralización y haciendo al esqueleto menos resistente. Este parece ser el fenómeno patogénico más importante en la osteoporosis.

METABOLISMO ÓSEO

El hueso actúa como reserva de calcio en el organismo. Existe un intercambio de iones Ca²⁺ entre la sangre y el hueso, sometido a regulación hormonal y afectado por factores nutricionales. El metabolismo óseo está regulado fundamentalmente por la parathormona (PTH), la vitamina D y la calcitonina, pero puede verse alterado por otras sustancias, como los estrógenos, los glucocorticoides o las hormonas tiroideas. PTH y vitamina D actúan de forma sinérgica sobre el hueso (Figura 3), promoviendo su resorción e incrementando la calcemia, mientras que la calcitonina ejerce una acción antagonista a estas disminuyéndola.

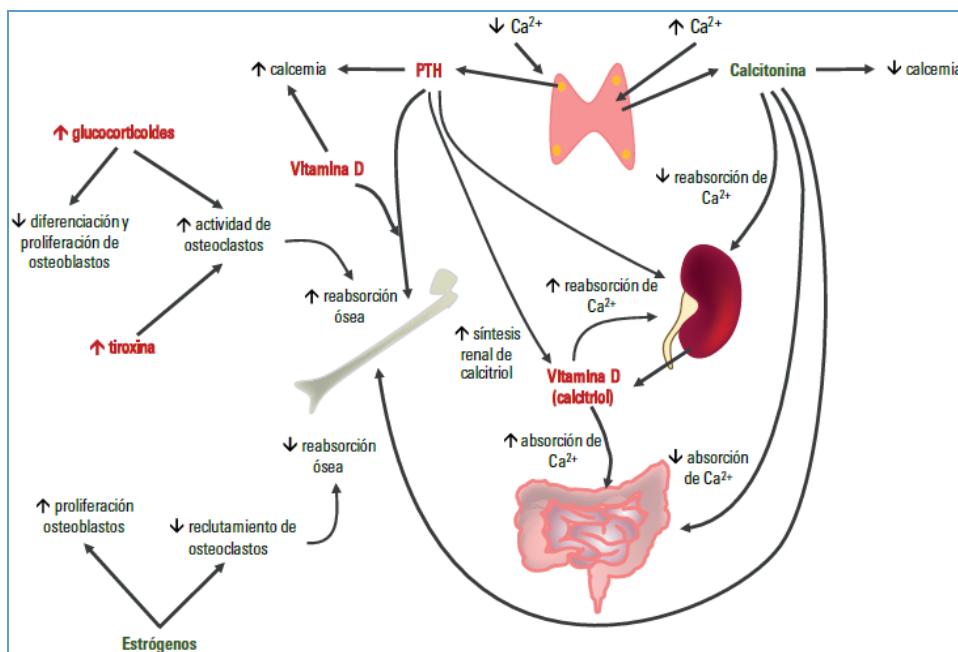


Figura 3. Regulación hormonal del metabolismo óseo. (Ca^{2+} : iones calcio; PTH: hormona paratiroidea).

La **hormona paratiroidea** humana (PTH) es secretada fisiológicamente por las glándulas paratiroides siguiendo un ritmo circadiano independiente de la concentración de calcio, con un maximo al anochecer. Se sintetiza como prohormona, a partir de la cual, tras sucesivas proteólisis, se libera un polipéptido de cadena única constituido por 84 aminoácidos (PTH 1-84), que es la forma activa humana. Esta última tiene una semivida de eliminación de 4 minutos, ya que sufre una fragmentación provocada por proteasas en la circulación hepática y renal, dando lugar a fragmentos que contienen la región amino terminal (PTH 1-34), la región media (PTH 44- 48) y la región carboxilo terminal (PTH 53-84). Los fragmentos carboxiterminales suponen el 60-90% de las formas circulantes de la PTH, mientras que la forma intacta supone apenas un 5-30%. En definitiva, en la circulación encontramos una mezcla de fragmentos de la PTH originados a partir de la PTH intacta (1-84). La PTH intacta y la fracción aminoterminal (1-34) tienen una actividad biológica equipotente a nivel renal, mientras que la PTH 1-34 es la única capaz de ejercer acciones biológicas sobre el esqueleto.

Para ejercer su acción, la PTH necesita la presencia de vitamina D. Actúa sobre receptores específicos activando la adenilciclasa e incrementando los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Sus acciones tanto a nivel renal como óseo tienen un efecto hipercalcemiante. A nivel óseo, induce de forma indirecta la resorción ósea al activar los osteoblastos, que liberan RANKL, que activa los osteoclastos. A nivel renal, la PTH inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal y estimula la reabsorción de calcio en el túbulo distal y la de magnesio en la rama ascendente del asa de Henle. También incrementa la síntesis renal de calcitriol, por lo que indirectamente incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo.

La **vitamina D** o calciferol se obtiene de la dieta (ergocalciferol o D₂) y mediante síntesis cutánea a partir del 7-dehidrocolesterol, que por exposición a la luz ultravioleta (UV) da lugar a vitamina D₃ (colecalciferol). En el hígado se hidroxila a 25-hidroxcolecalciferol (calcifediol), que es parcialmente activa y constituye la forma circulante más abundante de la vitamina D. Luego es transportada hasta el riñón,

donde se hidroxila nuevamente, ahora en posición 1, dando lugar al 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), que es el metabolito activo fundamental. El calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, y su reabsorción tubular, contribuyendo a incrementar la calcemia.

La **calcitonina** es un péptido de 32 aminoácidos que se produce en las células parafoliculares del tiroides, estimulada por la hipercalcemia, y que tiene una acción antagónica con la PTH, esto es, disminuye la calcemia y la fosfatemia. Ambas hormonas se encuentran en equilibrio para mantener constantes los niveles plasmáticos de calcio. Se han descrito receptores específicos para calcitonina en los osteoclastos y en el túbulo renal. Ejerce su acción fundamentalmente sobre el hueso, inhibiendo la resorción y facilitando la incorporación de calcio nuevo, con lo cual disminuyen los niveles de calcio en plasma. También reduce la concentración plasmática de calcio al impedir su reabsorción renal y su absorción intestinal.

Otras hormonas que pueden influir también en el metabolismo óseo son los **estrógenos**, que contribuyen a la formación de hueso y su déficit, como es el caso de la menopausia, en la que se favorece la reabsorción y con ella la osteoporosis. Los **glucocorticosteroides** son necesarios para la diferenciación de los osteoblastos, pero un exceso, como ocurre en el síndrome de Cushing, da lugar a un aumento de la actividad osteoclástica y a la disminución de la diferenciación y proliferación de osteoblastos. Las concentraciones elevadas de **tiroxina** favorecen el incremento de la actividad de los osteoclastos, por lo que la tirotoxicosis conduce igualmente a osteoporosis.

OSTEOPOROSIS

Desde el punto de vista etiológico podemos contemplar alteraciones óseas de origen infeccioso, genético, asociadas a trastornos hormonales, déficits nutricionales, displasias o neoplasias. Considerando desde el punto de vista clínico los trastornos óseos en su conjunto, la osteoporosis constituye más del 90% de estos. A esta sigue en prevalencia la enfermedad ósea de Paget (Ruiz, 2018).

La **osteoporosis** es una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por la disminución de la cantidad de masa ósea por unidad de volumen (densidad ósea), con relación a la normalidad para una determinada edad, sexo y raza, acompañada de un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, todo lo cual conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y, por tanto, del riesgo de fractura de este, habitualmente en aquellas localizaciones donde mayor peso soporta (vértebras, cadera, muñeca, etc.). Las fracturas osteoporóticas son la causa de las estancias hospitalarias más prolongadas en mujeres mayores de 45 años, por encima del cáncer de mama, la diabetes o el infarto de miocardio.

Esencialmente, pueden considerarse 3 mecanismos etiopatogénicos para esta alteración ósea: no alcanzar un nivel óptimo de pico de masa ósea, el incremento de la resorción ósea y/o una formación ósea inadecuada. Se han descrito distintos factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, que influyen sobre estos mecanismos.

El periodo de crecimiento y desarrollo resulta crítico para prevenir la enfermedad. Si se alcanza un pico de masa ósea adecuado, es más difícil llegar a niveles de fragilidad a edades tempranas. Las diferencias en el pico de masa ósea se ven en gran medida influidas por la genética del individuo, pero también por factores individuales que pueden ser modificados o incluso evitados. El ejercicio físico, el tabaquismo y el consumo de alcohol o calcio en la dieta son factores ampliamente conocidos y que influyen directamente en la predisposición a padecer o no la enfermedad por su relación directa con la mineralización ósea.

El incremento en la resorción ósea puede ser debido a aspectos fisiológicos típicos de la edad (déficit de estrógenos por menopausia) o cambios en la respuesta al ejercicio, entre otros, en los que influyen



principalmente citocinas de síntesis local. Como consecuencia de este fenómeno o bien por una alteración en la regulación de los osteoblastos debido a los factores mencionados anteriormente sobre la regulación del remodelado óseo (genética, actividad física, raza...), se puede desencadenar una formación ósea inadecuada que no permita la formación de nuevo hueso.

Es importante también destacar la implicación de diversas hormonas sexuales, hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento insulínico (IGF) y hormonas tiroideas, entre otras, en el desarrollo óseo. De hecho, se considera a los estrógenos como las hormonas sexuales más importantes implicadas en este proceso, lo que explicaría la alta prevalencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos son esenciales para el crecimiento durante la pubertad y para el cierre de las epífisis, y en la madurez condicionan la tasa de remodelado. Para explicar esta condición, se debe tener en cuenta que el receptor androgénico es el responsable de los efectos de la testosterona en el hueso, pero sus efectos no son válidos hasta su transformación en estrógenos, de ahí que esta se considere la hormona sexual de principal relevancia en dicho proceso.

Para que se presente la enfermedad, los procesos resurtivos deben predominar frente a los formativos y, una vez que sucede esto, se desencadenan una serie de señales controladas por una compleja interacción entre las células osteoblásticas y osteoclastica. Como ya se indicó, los osteoclastos son las principales células encargadas de la resorción ósea; son células multinucleadas (Figura 4) que proceden de precursores de la línea monocito-macrófago. Las células mesenquimales precursoras de osteoblastos

expresan el RANKL, que actúa como efecto para la activación de los osteoclastos.

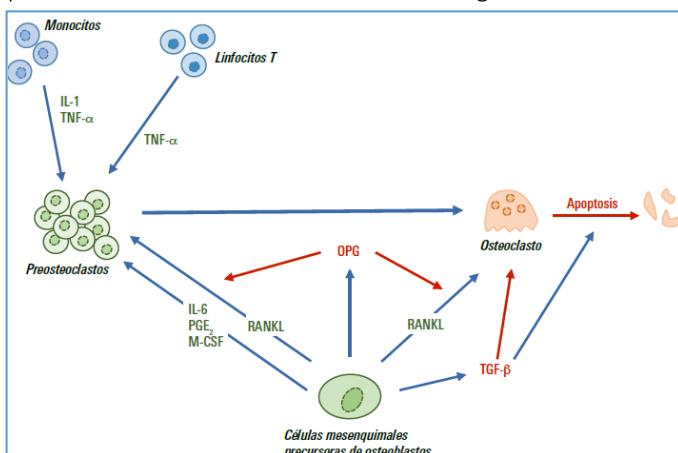


Figura 4. Proceso de formación de osteoclastos y factores estimuladores/inhibidores del proceso. (IL: interleucina; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; OPG: osteoprotegerina; PGE₂: prostaglandina E₂; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa).

El RANKL se une a su receptor RANK en los preosteoclastos y estimula así la diferenciación y la actividad de los osteoclastos, disminuyendo su apoptosis. A la interacción entre RANK y su ligando se opone la OPG, que se comporta como un receptor soluble de la familia del TNF, que capta a RANKL, impidiendo su unión a RANK y evitando así la activación de los osteoclastos.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico de la osteoporosis debe tenerse en cuenta si se trata de un proceso primario (asociado a la edad o a la menopausia en la mujer) o secundario a otra patología (endocrina u oncológica, alcoholismo, etc.), a hábitos de vida (inmovilidad) o a tratamientos farmacológicos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó en 1994 unos **criterios densitométricos para el diagnóstico de osteoporosis** en mujeres caucásicas (Tabla 5), empleando como referencia los valores obtenidos en la **densitometría ósea** por absorciometría radiográfica de doble energía (*dual energy x-ray absorptiometry, DXA*), expresados como puntuación T (*T-score*).



CLASIFICACIÓN CLÍNICA	DMO
Osteoporosis establecida	< -2,5 DE + fracturas relacionadas
Osteoporosis	< -2,5 DE
Osteopenia	-1,0 a -2,5 DE
Normalidad (ausencia patológica)	> -1,0

DE: desviación estándar

Tabla 5. Clasificación clínica en función de la densidad mineral ósea (DMO) por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

La puntuación **T-score** compara la densidad mineral ósea (DMO) del paciente con la cifra máxima alcanzada en una persona adulta, joven (20-40 años) y sana. Aunque es la más empleada en el diagnóstico de pacientes con

una edad superior a los 50 años, los resultados de la densitometría ósea pueden expresarse tomando otras referencias, como la **Z-score**, que compara la DMO del paciente con otras cifras pertenecientes a personas de la misma edad, género y raza. Esta última se utiliza preferentemente para valorar densitometrías de mujeres premenopáusicas, niños y hombres menores de 50 años.

Según los valores obtenidos, un paciente presenta **osteoporosis** cuando la densidad mineral ósea (DMO) obtenida es inferior a $-2,5$ desviaciones estándar (DE) según la **T-score** (tomando como referencia la media de DMO encontrada en columna, cadera o muñecas de mujeres adultas, jóvenes y sanas), **osteoporosis establecida** cuando además de presentar una DMO inferior a $-2,5$ DE existen fracturas relacionadas y **osteopenia** cuando presentan una DMO entre -1 y $-2,5$ DE. Cifras superiores a -1 DE se consideran dentro de la normalidad.

Sin embargo, este criterio tiene varios inconvenientes. Se refiere a población femenina caucásica posmenopáusica, no determina el número de lugares a medir y los valores de referencia son variables. Por otra parte, este criterio, incluso en la población de referencia, no tiene en cuenta la calidad del hueso, por lo que actualmente la osteoporosis densitométrica únicamente se considera factor de riesgo de fractura por fragilidad, considerándose osteoporosis establecida solo cuando se produce fractura osteoporótica.

La **ultrasonografía** es una técnica que puede aportar información sobre la calidad del hueso (mide densidad y estructura), aunque no guarda correlación con la DMO y se ve influenciada por la temperatura

y la posición. La **radiología convencional** es una herramienta esencial para el diagnóstico de las fracturas vertebrales. El empleo de **marcadores bioquímicos óseos** de la formación de huesos (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina o propéptidos carboxi- o aminoterminales – PICP, PINP – del colágeno I) o de la resorción (fosfatasa acida resistente al tartrato, coeficiente $\text{Ca}^{2+}/\text{creatinina}$, hidroxiprolina y especialmente los telopéptidos carboxi y aminoterminales del colágeno I, osteoprotegerina – OPG –) no es útil en el diagnóstico, pero puede aportar información complementaria a la DMO para evaluar el ritmo de pérdida de masa ósea, el riesgo de fractura y la monitorización de la eficacia de los tratamientos.

Tabla 6. Factores de riesgo implicados en la osteoporosis

	NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Mayores ^a (riesgo elevado)	<ul style="list-style-type: none">Antecedentes de fractura por fragilidad personal o familiaresEdad superior a 65 añosCaídas en el último añoMalnutrición crónica o síndromes de malabsorciónRaza blanca o asiática	<ul style="list-style-type: none">Peso (IMC < 20 kg/m²)Tratamiento con glucocorticoides (> 3 meses, ≥ 5 mg/día de prednisona o equivalente)Hipogonadismo no tratadoHiperparatiroidismoTrastornos de la conducta alimentaria (anorexia, bulimia)Baja actividad física
Menores ^b (riesgo moderado)	<ul style="list-style-type: none">Sexo femeninoMenopausia precoz	<ul style="list-style-type: none">Consumir más de 3 bebidas alcohólicas/díaTabaquismoDiabetes de tipo 1Artritis reumatoide

^a asociados a un riesgo de fractura 2 o más veces mayor al de la población sin factores de riesgo; ^b asociados a un riesgo de fractura entre 1 y 2 veces mayor al de la población sin factores de riesgo
IMC: índice de masa corporal

FACTORES DE RIESGO

La estimación del riesgo de fractura en la población de riesgo se hace más precisa considerando la combinación de los factores de riesgo clínico y el valor de la DMO. Se han descrito diferentes factores de riesgo para la osteoporosis que se han catalogado como mayores y menores según la relevancia mostrada en estudios observacionales (Tabla 6).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

EDAD

Como ya se ha comentado, la DMO varía con la edad. Se incrementa progresivamente hasta alcanzar el denominado pico de masa ósea, aproximadamente a los 30 años. A partir de ese momento, comienza a disminuir la densidad ósea (Figura 5), en el varón de forma paulatina y en la mujer de forma más acelerada tras los primeros años de menopausia, ralentizándose después. Se estima que el riesgo de fractura aumenta entre 1,4 y 1,8 veces por cada década.

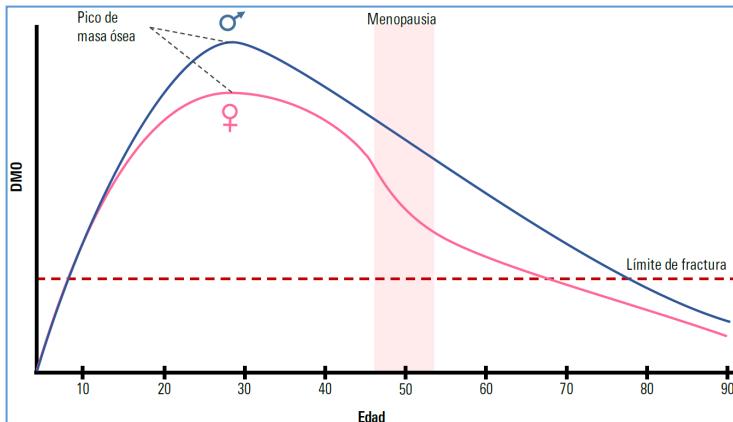


Figura 5. Diferencias entre varones y mujeres en la densidad mineral ósea (DMO) a lo largo de la vida

SEXO

La DMO varía, como hemos visto, con la edad y el sexo (Figura 5), tal y como ocurre con la incidencia de fracturas (Figura 6). Las mujeres presentan una mayor incidencia de fracturas, tanto vertebrales como de cadera y de muñeca, que los

varones. Diversos estudios muestran que son las mujeres las que presentan un mayor riesgo de padecer osteoporosis, ya que su pico de masa ósea es inferior al de los varones, presentan huesos de menor tamaño, tienen una mayor esperanza de vida y además se ven influenciadas por las alteraciones hormonales (disminución de estrógenos) sufridas durante la menopausia. Además, se observa que la pérdida de masa ósea en la mujer es rápida (un 20% en la década posterior a la menopausia), mientras que en el varón el declive hormonal es más tardío y la pérdida es más paulatina (entre un 3 y un 5% por década de vida).

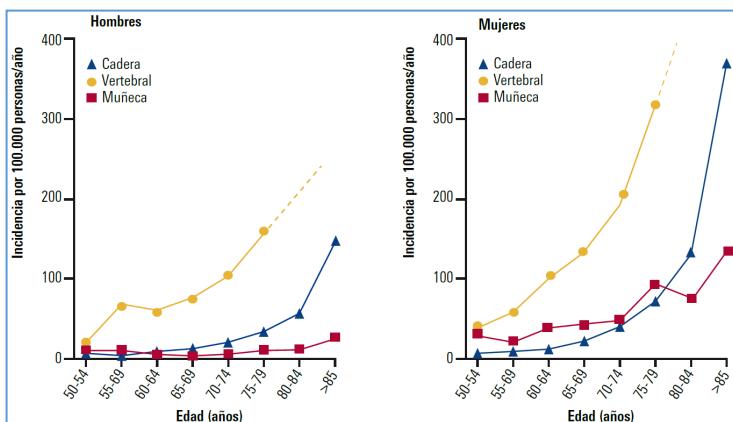


Figura 6. Incidencia de distintos tipos de fractura según sexo y edad.

Sin embargo, la osteoporosis no es un asunto sólo de mujeres. En el varón, pese a que no hay un cese tan brusco en la producción de hormonas sexuales como en la mujer, sí hay una disminución progresiva de los niveles de testosterona con la edad, dando lugar a una situación de

hipogonadismo que provoca una osteoporosis secundaria. De hecho, el 30-60% de los hombres con fracturas vertebrales presenta alguna enfermedad que contribuye a la pérdida ósea de forma directa o indirecta.

Diversos estudios muestran el incremento de la prevalencia de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas ancianas, determinándose así la edad como uno de los factores principales que contribuye al riesgo de fracturas provocadas por la enfermedad. Los resultados del estudio SOF (*Study of Osteoporotic Fractures; Weycker, 2017*) muestran que las fracturas en la edad premenopausica aumentan en un 30% el riesgo de aparición de nuevas fracturas en el periodo posmenopáusico sin que intervengan otros factores tales como la edad, la DMO, los antecedentes personales, el tratamiento farmacológico o la historia de caídas previas. Sin embargo, el estudio *Dubbo*, cuyos resultados se publicaron en 2004 (*Chang, 2004*), muestra una relación directa de la edad con el riesgo de fracturas de cadera, descubriendo que el 48% de las fracturas en varones ocurrían antes de los 80 años y en las mujeres el 66% ocurría antes de los 85 años.

Los factores individuales que pueden colaborar en la obtención de una DMO óptima en mujeres jóvenes y reducir así la incidencia de dichas fracturas pueden ser una menstruación regular y el uso de anticonceptivos orales, entre otros.

Actualmente, nadie cuestiona la relación entre el estado estrogénico de la mujer y su efecto en la calidad ósea. La acción de estas hormonas sexuales se explica por varios mecanismos. Por un lado, reducen el número de osteoclastos *in vivo* encargados de la resorción ósea, incrementan la producción de OPG encargada de la inhibición de la diferenciación osteoclástica mediada por el *ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B* (RANKL) e inhiben el efecto de citocinas que favorecen la resorción ósea, tales como la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa TNF α frenando así la diferenciación y activación de los preosteoclastos. Por otro lado, estimulan la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGB β), el cual reduce la producción de osteoclastos, su longevidad y la expresión por estos de catepsina K, proteasa encargada de hidrolizar el colágeno de la matriz ósea.

La deficiencia de estrógenos trae consigo un aumento de citocinas estimuladoras de los osteoclastos, disminuyendo la cantidad de OPG y aumentando la cantidad de RANKL y, por consiguiente, deteriorando la microestructura y resistencia ósea. Si la mujer no alcanzó suficiente DMO en su juventud y la pérdida ósea se prolonga durante todo el periodo posmenopáusico, su DMO alcanzara el límite de fractura y comenzaran a aparecer las fracturas descritas anteriormente.

RAZA

La raza blanca presenta mayor riesgo de osteoporosis que la negra (2,5 veces). La raza asiática presenta un perfil de riesgo menor o similar a la blanca; sin embargo, el déficit de vitamina D y el incremento de la edad de la población está provocando un aumento importante de las fracturas osteoporóticas en Asia.

GENÉTICA

La genética o historia familiar previa de osteoporosis. La genética contribuye en un 70 u 80% al mantenimiento de un pico óptimo de masa ósea, de manera que aquellos pacientes que posean además historia familiar previa de osteoporosis tendrán mayores probabilidades de padecer una menor DMO que aquellos sin antecedentes familiares.



FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

HÁBITOS DE VIDA

Diversas experiencias muestran que los pacientes **fumadores** tienen una menor DMO, ya que el tabaco influye directamente sobre los niveles hormonales que modulan el remodelado. Por otro lado, la **dieta** juega un papel importante a la hora de tener cierta predisposición a padecer patologías reumáticas. Esta debe ser equilibrada y con especial atención al consumo de calcio y vitaminas D y K, ya que son fundamentales para el correcto desarrollo y mantenimiento del esqueleto. El aporte de nutrientes debe ser el adecuado, manteniendo un peso equilibrado, adecuado a la edad y estatura del paciente. Un **índice de masa corporal** (IMC) inferior a 20 es indicativo de DMO baja.

La práctica del **ejercicio físico** moderado es fundamental para enlentecer la pérdida de masa ósea y mantenerla, además de incrementar la agilidad en el paciente y la capacidad de reacción del mismo a ciertas caídas.

ENFERMEDADES OSTEOPENIZANTES

El hecho de padecer determinadas patologías puede contribuir al desarrollo de ciertas enfermedades reumáticas, como es el caso del **hipogonadismo**, entendido como una afuncionalidad de los órganos sexuales tanto femenino como masculino. En este caso y al igual que sucede durante la menopausia, hay un déficit estrogénico que contribuye a una disminución en la masa ósea. El **hiperparatiroidismo**, que provoca un efecto hipercalcemiante, favorece la desmineralización del hueso.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Diversos fármacos incrementan la velocidad de pérdida de masa ósea, fenómeno que conocemos con el nombre de "osteoporosis secundaria a fármacos". Los **glucocorticoides** son el mejor ejemplo de ello. Recordemos que están indicados en numerosas patologías (reumáticas, respiratorias, autoinmunes...), por lo que la osteoporosis inducida por glucocorticoides es el caso más frecuente de osteoporosis secundaria; no obstante, existen otros muchos fármacos que pueden alterar el metabolismo óseo. Este fenómeno se produce por un aumento de la resorción ósea y una disminución de la formación ósea. Además, los glucocorticoides disminuyen la absorción de calcio intestinal y la reabsorción tubular renal del mismo, siendo el balance final negativo.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO

El envejecimiento de la población junto con otro tipo de factores asociados, modificables (tales como el cambio en el estilo de vida) o no modificables (como factores genéticos predisponentes), han aumentado la incidencia de la osteoporosis y con ello las consecuencias económicas, sociales y sanitarias que esto conlleva.

En España, la prevalencia de osteoporosis densitométrica está en torno al 35% en mujeres mayores de 50 años y del 52% en las mayores de 70. En mayores de 50 años la proporción entre mujeres y hombres es de 6:1 antes de los 70, pero de solo 2:1 a partir de esa edad. Las fracturas osteoporóticas se producen a partir de los 50 años; las de muñeca son las más precoces (66 años), seguidas de las vertebrales (74 años) y las de cadera (80-85 años), que pueden considerarse las más graves.

Se estima que el número de fracturas de cuello de fémur se triplicara en el mundo hasta llegar a la cifra de 6,3 millones de enfermos en el año 2050. Actualmente, Europa y América son los que registran un

mayor número de fracturas por fragilidad. Sin embargo, considerando la evolución demográfica, a mediados del siglo XXI, debido al incremento de la población anciana, la mayor proporción a nivel mundial de fracturas de cuello de fémur se observara en los países actualmente en vías de desarrollo.

La osteoporosis sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada e insuficientemente tratada, incluso en países desarrollados, como Alemania (*Bartl, 2015*). De los aproximadamente 7 millones de pacientes con osteoporosis, sólo 1,5 millones han sido objeto de un diagnóstico apropiado e incluso menos han recibido el tratamiento adecuado. Alrededor del 90% de los pacientes reciben analgésicos, pero sólo el 10% recibe un tratamiento efectivo, a pesar de que existen medicamentos eficaces y asequibles. Además, solo la mitad de los pacientes llegan a un año de tratamiento, aunque la duración del mismo debería ser de al menos 3-5 años.

La situación en España no difiere mucho del resto de los países desarrollados. Se estima que 3 millones de personas se encuentran afectadas por esta patología, entre ellas 2,5 millones de mujeres. Cada año se generan aproximadamente 90.000 fracturas de cadera y 500.000 fracturas vertebrales, de las cuales tan solo el 18% se encuentran correctamente diagnosticadas y asociadas a una patología reumática de base.

Las mujeres españolas mayores de 50 años tienen un riesgo de padecer a lo largo de su vida una fractura osteoporótica de entre el 12 y el 16%. Una tercera parte de las mujeres y una sexta de los varones que llegan a los 90 años acabarán sufriendo una fractura de cadera. Este tipo de fracturas son las que conllevan una mayor discapacidad y, en su caso, mortalidad, que se estima en una media del 20% de los casos a los 6 meses y del 25% al año. Por consiguiente, se registra un elevado gasto sanitario debido principalmente a las bajas laborales, a los cuidados especiales que requieren (estimándose una media del 50% de los casos), a los ingresos hospitalarios, al tratamiento quirúrgico, la dependencia, la rehabilitación y la incapacidad personal, entre otros. Se estima que en España 2 millones de personas podrían encontrarse en esta situación, presentando algún tipo de riesgo de padecer una determinada fractura, calculándose el coste de la hospitalización por este motivo entre 4.000 y 5.400 €.

Según un estudio presentado en 2014 en el V Congreso Europeo de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y la Artrosis, relativo a los costes directos en fracturas no vertebrales en 6 países europeos, Francia es el país con mayor cifra de gasto (9.996 €/paciente), seguido de España (9.936 €/paciente). Los datos obtenidos en dicho congreso no son una sorpresa, pues es bien conocido que una de las principales consecuencias de la alta prevalencia de la osteoporosis en nuestro país es el impacto económico que tiene sobre nuestro sistema sanitario, ya sea por costes directos o indirectos (*Caamaño, 2014*).

En el año 2000 se estimaban en España unos costes directos relacionados con las fracturas osteoporóticas de más de 126 millones de euros y más de 420 millones de costes indirectos, calculándose en Europa un gasto anual de 30.000 millones de euros, midiéndose en términos de incidencia de fracturas. El coste directo de fracturas osteoporóticas en los países de la Unión Europea (UE) ascendió en 2010 a 38.700 millones de euros y provocó 43.000 muertes. Si tenemos en cuenta que en España el 13% aproximadamente de los pacientes que han sufrido una fractura de cadera fallece a los 3 meses y que de los supervivientes a esas fracturas se originan altos porcentajes de discapacitados, es de prever que los costes indirectos asociados a la enfermedad sean muy altos en comparación con otro tipo de patologías. Dichos costes son muy relevantes, pues se origina en este tipo de pacientes una pérdida de productividad tanto para la sociedad como para los familiares, ocasionando un gran impacto para la economía de ambos y en algunos casos requiriendo incluso la presencia de un cuidador.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteoporosis es una enfermedad que presenta una evolución lenta y progresiva, por lo que el primer síntoma que manifiesta un paciente desde el punto de vista clínico suele ser una fractura ósea, acompañada de dolor, deformación en las articulaciones o reducción de la altura corporal en muchos casos. Las fracturas de muñeca suelen ser las primeras manifestaciones en mujeres; de hecho, aumentan

exponencialmente durante la fase perimenopáusica (premenopausia).

El dolor depende del tipo de fractura generada y su localización. Las fracturas vertebrales, por ejemplo, se producen secundariamente a un traumatismo mínimo como agacharse bruscamente o bien pueden generarse de forma espontánea, como se observa frecuentemente en las vértebras cervicales y lumbares.

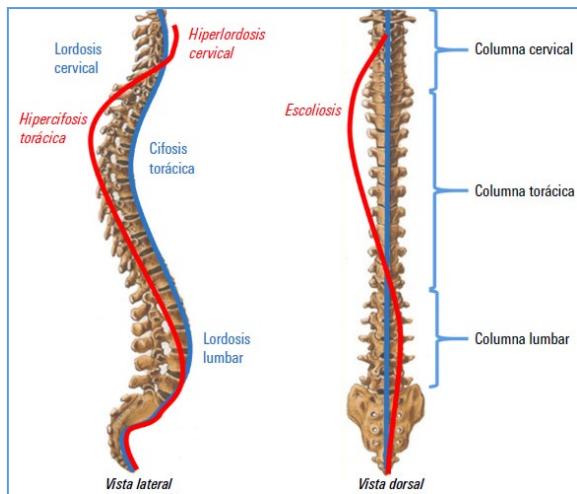


Figura 7. Curvatura normal de la columna. Plano lateral (en azul) y deformaciones comunes (en rojo) asociadas a osteoporosis (hipercifosis, hiperlordosis) y otras deformaciones (escoliosis) que se complican con la osteoporosis

La columna vertebral presenta curvaturas normales en el plano lateral, hacia atrás en la columna dorsal (cifosis torácica) y hacia delante a nivel cervical y lumbar (lordosis cervical y lumbar). Como consecuencia de fracturas vertebrales, pueden aparecer casos de **hipercifosis torácica** e **hipperlordosis cervical** (Figura 7). La columna se deforma dando lugar a lo que conocemos como "joroba", lo que a su vez puede ocasionar una reducción de la talla corporal, que puede alcanzar los 10 a 20 cm, y una disminución de la capacidad torácica.

Como ya se ha mencionado, las fracturas de cadera son las que presentan mayor gravedad, por la discapacidad y la mortalidad asociadas. La incidencia de fracturas previas supone un aumento del riesgo de padecer nuevas fracturas.

TRATAMIENTO

El **objetivo** del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas por fragilidad ósea, considerando las particularidades del paciente. Los fármacos de que disponemos actualmente como primera elección en el tratamiento de la osteoporosis son aquellos que ejercen su acción predominantemente sobre el proceso de resorción del hueso, ya que son más efectivos que los destinados a promover la remineralización. Se trata por tanto de un **tratamiento preventivo**, destinado a actuar antes de que comience el proceso de destrucción del hueso y la eliminación de su contenido mineral, paso previo a la transferencia de iones calcio desde la matriz ósea a la sangre. Es por ello que resulta de gran importancia actuar sobre los posibles factores de riesgo modificables de cada paciente antes de comenzar con el tratamiento farmacológico.

Todas las guías clínicas persiguen determinar la población que se beneficiaría de la aplicación de un tratamiento; en este caso, identificar a aquellas personas potencialmente susceptibles de padecer fracturas por fragilidad ósea. Así pues, lo primero es **conocer los factores de riesgo que presenta cada paciente**; el principal, si ha habido alguna fractura ósea previa y, en su caso, si esta ha tenido un posible

origen osteoporótico. Si es así o presenta al menos otros 2 factores de riesgo mayores (tengan o no otros factores de riesgo menores), está indicado realizar una densitometría para valorar la densidad mineral ósea (DMO).

Si el *T-score* de la DMO no es menor de 1,5 desviaciones estándar ($\leq -1,5$ DE), no se requiere más que la adopción de las **medidas generales**, repitiéndose la densitometría a los 2 años. Si esta entre $-1,5$ y $-2,5$ DE se deberá **valorar la instauración de tratamiento farmacológico**, siempre junto con la adopción de las medidas generales. Por último, el **tratamiento farmacológico** siempre está indicado cuando el *T-score* de la DMO es $\leq -2,5$ DE o se halla en valores próximos y se acompaña de otros factores de riesgo, como el tratamiento con corticosteroides, o cuando ha habido previamente una fractura previa de origen osteoporótico; en estos casos, es aconsejable una monitorización inicial de la DMO y 1-2 años después de iniciado el tratamiento, para hacer un seguimiento de la eficacia del mismo.

MEDIDAS GENERALES: MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA

La **dieta** debe garantizar un **aporte adecuado de calcio y vitamina D**. Si se observa deficiencia de estos elementos, deben administrarse suplementos para reducir esta carencia. Las cantidades recomendadas son entre 1.000 y 1.200 mg de calcio, y entre 800 y 1.000 UI diarias de vitamina D, junto con una exposición solar moderada para facilitar la síntesis endógena de vitamina D. El empleo en exceso de calcio y vitamina puede aumentar ligeramente la incidencia de cálculos renales y el riesgo cardiovascular.

	CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA	ALIMENTOS
Calcio	800 mg/día. En personas mayores: 1.000-1.200 mg/día	Lácteos, sardinas en aceite, yema de huevo, almendras, avellanas, espinacas, soja, anchoas, langostinos
Fósforo	700 mg/día	Pescados y conservas, gambas, pollo, huevo, yogur, almendras, pipas de girasol
Magnesio	375 mg/día	Pipas de girasol, almendras, cacahuates, garbanzos, soja, habas, guisantes, avellanas, pistachos
Potasio	2.000 mg/día	Vegetales de hoja verde, bacalao, cangrejo, jamón de York, tomate, zanahoria, pimiento, berenjena
Vitamina A	1.000 µg/día	Hígado, zanahoria, espinacas, margarina, mantequilla, huevo, pescado blanco, acelgas, tomate
Vitamina D	5 µg/día (aumentar en personas mayores)	Conservas de pescado azul, atún, bonito, caballa, sardina, boquerón, huevo, gambas, margarina
Vitamina K	75 µg/día	Repollo, espinacas, pipas de girasol, coliflor, lechuga, hígado, cordero, ternera, pollo, chocolate, almendras, avellanas

Tabla 7. Cantidades recomendadas de minerales y vitaminas que favorecen la salud ósea

La ingesta diaria de cantidades óptimas de calcio, fosforo, magnesio, potasio y vitaminas (A, D, K) resulta fundamental para la correcta formación del hueso, ya que intervienen directamente en el proceso de remodelación ósea.

Las **isoflavonas** naturales, por su leve acción estrogénica, parecen tener un papel protector frente a las fracturas por fragilidad; no obstante, no hay suficientes datos científicos que avalen su eficacia, ni sobre sus efectos adversos, por lo que su uso continuado en prevención de osteoporosis es cuestionable.

Por otra parte, las **dietas hiperproteicas** y las ricas en **sodio** afectan a la reserva de calcio y las vegetarianas estrictas (ricas en fitatos y oxalatos) pueden facilitar la precipitación del calcio impidiendo su absorción.

La **actividad física** es fundamental para mantener e incluso aumentar la DMO. Se recomienda realizar ejercicio físico moderado, preferiblemente al aire libre, favoreciendo así además una exposición solar razonable que facilite la síntesis de vitamina D. Los ejercicios de soporte de peso (caminar, jugar al

tenis...), de resistencia (pesas...) o de equilibrio (yoga...) pueden aumentar la calidad ósea y prevenir por tanto el riesgo de padecer la enfermedad. Sin embargo, el ejercicio debe acompañarse con el estado densitométrico óseo, ya que cualquier movimiento brusco podría provocar una fractura en una persona con muy baja densidad ósea.

Diversos estudios han relacionado directamente el **tabaquismo** con el riesgo de aparición de fracturas por fragilidad, al igual que el consumo excesivo de **alcohol** (>30 g/día) o el consumo de **cafeína** (> 4 tazas de café/día o equivalente para té o refrescos de cola). El tabaco provoca un descenso en los niveles de estrógenos, 25-hidroxivitamina D sérica y reducción de la absorción de calcio en la dieta, generando un efecto tóxico directo en el hueso, mientras que el alcohol actúa disminuyendo el número y la actividad de los osteoblastos, alterando el metabolismo mineral óseo del calcio, el fósforo y el magnesio, y disminuyendo el metabolismo de la vitamina D circulante.

Las **caídas** constituyen un factor de riesgo mayor para las fracturas por fragilidad, por lo que su prevención, mediante la aplicación de medidas adecuadas, especialmente en los sujetos más susceptibles de padecerlas, es clave en la reducción de la incidencia de fracturas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los medicamentos que actúan sobre la estructura ósea se clasifican según su mecanismo de acción, en 3 grupos (figura 8):

- Osteoformadores: PTH y derivados, y BMP.
- Antirresortivos: sales de calcio y vitamina D, bisfosfonatos, agentes anti-RANKL, moduladores selectivos del receptor estrogénico y calcitonina.
- De acción dual: sales de estroncio (actualmente no comercializados)

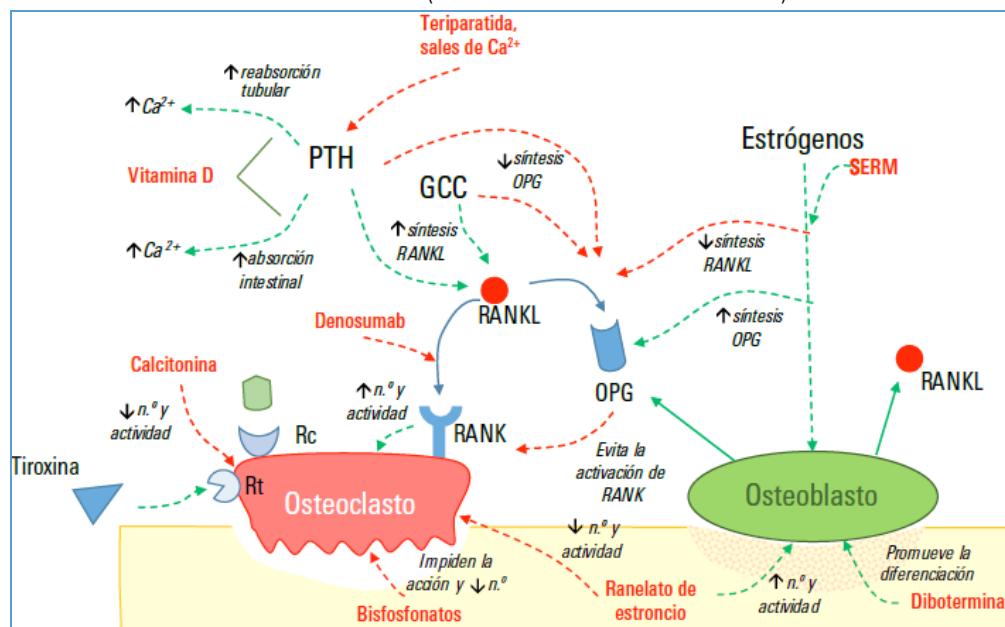


Figura 8. Lugares de acción de los fármacos que actúan sobre la estructura ósea. GCC: glucocorticoides; OPG: osteoprotegerina; PTH: hormona paratiroidea; RANK: receptor del activador del factor nuclear kappa-B; RANKL: ligando del RANK; Rc: receptor de calcitonina; Rt: receptor de tiroxina; SERM: moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

MEDICAMENTOS OSTEOFORMADORES

Actualmente solo está disponible en España la **teriparatida** (*Forsteo®*), una forma recombinante de un fragmento de la PTH que contiene los primeros 34 aminoácidos de la región aminoterminal. Está indicada en la reducción del riesgo de fractura vertebral en la osteoporosis inducida por glucocorticoides, así como en la reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral en varones con osteoporosis.

Tanto la PTH como sus fragmentos han demostrado ser potentes estimuladores de la formación y la resorción óseas, pudiendo tanto incrementar como disminuir la masa ósea, según las circunstancias fisiopatológicas de la persona. En este sentido, la pauta de liberación (o administración) es crítica para sus efectos sobre el metabolismo óseo.

La administración diaria en forma *subcutánea* de PTH estimula la formación ósea pero tiene diferentes efectos sobre la reabsorción ósea y la masa ósea. Los efectos anabólicos o catabólicos de la PTH parecen depender de la magnitud de la alteración de los niveles de PTH que tenga el paciente. Cuando los niveles de PTH están crónicamente elevados, como ocurre en los estados hiperparatiroides, o cuando se realizan infusiones intravenosas (IV) de PTH, se produce una pérdida de masa ósea, ya que predomina la actividad resorbtiva sobre la formadora. Sin embargo, cuando se producen incrementos intermitentes de PTH plasmática (como es el caso de la administración exógena en forma de inyección subcutánea diaria), se observa un predominio de la actividad formadora frente a la resorbtiva.

Con teriparatida se puede alcanzar un incremento de la densidad mineral ósea (DMO) algo mayor que con la PTH (un 6,5%), si bien los resultados clínicos relativos a la reducción del riesgo de fractura ósea vertebral son muy similares.

El tratamiento semanal con dosis de 56,5 µg de teriparatida ha demostrado ser eficaz en pacientes con osteoporosis sin insuficiencia renal. Asimismo, un pequeño pero bien diseñado estudio clínico (Sumida, 2016) ha demostrado que el tratamiento semanal con teriparatida se asocia con el aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar en los **pacientes sometidos a hemodiálisis con hipoparatiroidismo** y baja masa ósea; sin embargo, es frecuente la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos. En concreto, los resultados mostraron que la densidad mineral ósea aumentó en la columna lumbar en un 3,3% y 3,0% a las 24 y 48 semanas, pero no en el cuello femoral y en el tercio distal del radio. La osteocalcina sérica, la fosfatasa alcalina específica del hueso (BAP) y el propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) aumentaron significativamente a las 4 semanas, manteniendo elevadas concentraciones hasta la semana 48, aunque la fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b (TRAP-5b) disminuyó gradualmente durante el tratamiento. El BAP basal se asoció significativamente con el porcentaje de cambio a la semana 48 en la densidad mineral ósea de la columna lumbar. La hipotensión transitoria fue el evento adverso más común y un 42% interrumpieron el tratamiento debido a los eventos adversos.

Debido a sus posibles efectos sobre el feto, no se recomienda el uso de teriparatida en mujeres en edad fértil sin medidas anticonceptivas, ni en personas que hayan recibido radioterapia previa, siendo además aconsejable la monitorización de la calcemia. La duración del tratamiento no debe superar los 24 meses.

MEDICAMENTOS ANTIRRESORTIVOS

SALES DE CALCIO Y VITAMINA D

El calcio está indicado para prevenir el déficit en situaciones de incremento de la demanda (crecimiento, embarazo, lactancia, menopausia, ancianos, consolidación de fracturas), en condiciones patológicas como

la osteomalacia, como coadyuvante en la prevención de fracturas en la osteoporosis y en hiperfosfatemia, como quelante de los iones fosfato.

La asociación de suplementos de calcio y vitamina D es una constante en cualquiera de las opciones preventivas para evitar las fracturas por fragilidad. Sin embargo, recientemente se ha puesto en cuestión su eficacia para prevenir las fracturas, careciendo de interés si no se trata de situaciones de déficit.

El aumento de la calcemia inhibe la secreción de PTH. Probablemente debido a ello, la administración de sales de calcio junto con vitamina D (para facilitar su absorción) retrasa la desmineralización ósea. En la mujer es importante tener en cuenta que el calcio no es capaz por sí mismo de contrarrestar eficazmente la descalcificación acelerada debida a la falta de estrógenos durante los primeros años de la menopausia. Pasado el periodo inicial posmenopáusico, el aporte regular de calcio sí parece ser capaz de retrasar significativamente la velocidad de descalcificación.

Asimismo, se recomienda asociar suplementos de calcio y de vitamina D a los hombres con osteoporosis que estén en tratamiento para prevenir las fracturas por fragilidad. Sin embargo, los resultados de diferentes estudios que han valorado la eficacia de la asociación de calcio con vitamina D para prevenir la osteoporosis inducida por corticosteroides son controvertidos.

Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (Zhao, 2017) ha mostrado que el uso de suplementos de calcio, vitamina D o ambos, en comparación con placebo o ningún tratamiento, no se asoció con un menor riesgo de fracturas entre los adultos mayores que habitan en la comunidad. Estos resultados parecen no respaldar el uso rutinario de estos suplementos en las personas mayores que viven en la comunidad.

Un total de 33 ensayos aleatorios con 51.145 participantes cumplieron los criterios de inclusión de la revisión, no encontrándose ninguna asociación significativa entre el consumo de calcio o vitamina D con respecto de la reducción del riesgo de fractura de cadera, en comparación con placebo o ningún tratamiento:

- Calcio: RR=1,53; IC_{95%} 0,97 a 2,42.
- Vitamina D: RR=1,21; IC_{95%} 0,99 a 1,47.
- Combinación de calcio y vitamina D: RR=1,09; IC_{95%} 0,85 a 1,39.

El análisis de subgrupos mostró que estos resultados fueron generalmente consistentes independientemente de la dosis de calcio o vitamina D, el sexo, el historial de fracturas, la ingesta de calcio en la dieta y la concentración sérica basal de 25-hidroxivitamina D.

El calcio se administrara preferiblemente por la noche (cuando los niveles de PTH son más bajos), recomendándose hacerlo justo después de la ingesta de alimentos ya que mejora su absorción; sin embargo, debe evitarse su administración con alimentos que contengan elementos quelantes como el ácido oxálico (espinacas y, en general, vegetales verdes) o el ácido fítico (cereales), que reducirían su absorción digestiva. El calcio puede dar lugar a estreñimiento, náusea, flatulencia, dolor epigástrico, diarrea, sed y aumento de la frecuencia urinaria.

En cuanto a la vitamina D, no deben sobrepasarse las cantidades diarias recomendadas por el riesgo de toxicidad por acumulación. El **calcitriol** (Rocaltrol®, EFG) es la principal forma hormonalmente activa de la vitamina D en el ser humano, parece ser más eficaz que los suplementos de calcio en reducir la frecuencia de nuevas deformidades vertebrales en pacientes con osteoporosis, aunque las diferencias tardan en manifestarse al menos 3 años. Por su parte, otro derivado hormonal de la vitamina D, el **alfacalcidol** (Eitalpha®) demostró ser capaz de reducir la incidencia de fracturas no vertebrales en un



pequeño estudio realizado sobre ancianos cuyos movimientos estaban limitados por trastornos neurológicos.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son análogos moleculares de los pirofosfatos presentes en la matriz ósea y cuya concentración, en equilibrio con la del fosfato inorgánico, contribuye a regular la mineralización ósea, ya que el fosfato inorgánico facilita la formación de hidroxiapatita (principal constituyente mineral del hueso: fosfato de calcio cristalino de fórmula $\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_3[\text{OH}]$), mientras que el pirofosfato la inhibe. Los pirofosfatos no son útiles para administrarlos por vía oral, ya que son hidrolizados en aparato digestivo; sin embargo, los bisfosfonatos son mucho más resistentes a la hidrolisis enzimática. Estos compuestos tienen una elevada afinidad por el tejido óseo y, al llegar al mismo, se adsorben sobre los cristales de hidroxiapatita. Al activarse el remodelado óseo y comenzar a actuar los osteoclastos disolviendo el componente inorgánico de la matriz extracelular, los bisfosfonatos son captados por estos mediante endocitosis, afectándolos a distintos niveles.

A pesar de la extrema semejanza estructural entre ellos, no se trata de un grupo homogéneo de fármacos; no obstante, pueden diferenciarse dos grupos. Los primeros comercializados (etidronato, clodronato y tiludronato), más simples estructuralmente, al ser captados por los osteoclastos, se incorporan a la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP), dando lugar a una molécula no hidrolizable que se acumula a la vez que impide los procesos celulares dependientes de ATP, induciendo la apoptosis de los osteoclastos. Por su mayor similitud con los pirofosfatos, ejercen más fácilmente un efecto inhibidor sobre la mineralización, lo que obliga a un tratamiento intermitente para evitar producir osteomalacia.

Un segundo grupo está integrado por bisfosfonatos que contienen nitrógeno (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato). Estos fármacos resultan más potentes e inhiben la reabsorción ósea al afectar al citoesqueleto de los osteoclastos impidiendo la formación del borde en cepillo y la secreción de enzimas hidrolíticas e hidrogeniones necesarios para ejercer su acción. También ejercen un efecto proapoptótico en los osteoblastos por un mecanismo diferente, inhibiendo con distinta potencia la actividad de la farnesilpirofosfato (FPP) sintasa, implicada en la vía del ácido mevalónico y necesaria por tanto para sintetizar esteroles e isoprenoides, impidiendo la obtención de proteínas de unión a trifosfato de guanosina (GTP), que orquestan funciones celulares vitales, conduciendo igualmente a la apoptosis, con un menor efecto sobre la mineralización. Adicionalmente, aportan un mejor perfil de seguridad y presentaciones más cómodas que permiten espaciar su administración y, posiblemente, mejorar la adherencia al tratamiento.

Todos ellos han demostrado una clara eficacia en el tratamiento y la prevención de fracturas óseas ligadas a la osteoporosis, con resultados especialmente brillantes en la osteoporosis inducida por glucocorticoides. También se encuentran comercializados medicamentos que incluyen la asociación de bisfosfonato y vitamina D, en particular alendronato y colecalciferol.

Están indicados para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo de insuficiencia de vitamina D y para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. En general, se recomienda que la duración del tratamiento crónico con bisfosfonatos no exceda de 10 años.

La evidencia clínica de que los bisfosfonatos son beneficiosos para reducir el riesgo de fracturas vertebrales es contundentes, incluyendo datos de hasta 24 meses de uso. La evidencia es menos sólida en la prevención de las fracturas no vertebrales, pero parece que los bisfosfonatos son beneficiosos para prevenir y tratar la pérdida ósea inducida por corticosteroides en la columna lumbar y el cuello femoral (Allen, 2016).

En concreto, se encontró una mejoría relativa del 43% (9-65%) con los bisfosfonatos; sin embargo, el número necesario a tratar para un resultado beneficioso adicional (NNTB) fue 31 (20 a 145), lo que significa que aproximadamente 31 pacientes necesitarían ser tratados con bisfosfonatos para prevenir nuevas fracturas vertebrales en un paciente.

En general, los pacientes tratados con bisfosfonatos experimentan una estabilización o un aumento de la densidad mineral ósea (DMO) frente a los controles. En la columna lumbar, el aumento absoluto de la DMO documentada con los bisfosfonatos es del 3,5% (2,9-4,1%), con una mejoría relativa del 1,1% y un NNTB=3 (2 a 3). En el cuello femoral, la diferencia absoluta de la DMO es un 2,1% (1,5-2,7%) mayor en el grupo de bisfosfonato en comparación con el grupo control, con una mejoría relativa del 1,3% (0,9-1,7) y un NNTB=5 (4 a 7).

En cuanto al tratamiento de la osteoporosis inducida por corticosteroides, parece que el tratamiento con alendronato se ha asociado con un riesgo significativamente menor de fractura de cadera entre los pacientes mayores que usaban dosis medias/altas de prednisolona, según los resultados obtenidos en un estudio observacional (*Axelsson, 2017*). En concreto, se trató de un estudio de cohortes retrospectivo utilizando una base de datos nacional (N=433.195) de pacientes de 65 años de edad o más sometidos a una evaluación de salud (línea de base) en establecimientos de salud suecos, incluyendo a 1.802 pacientes a los que se les prescribió alendronato después de al menos 3 meses de tratamiento con prednisolona oral (≥ 5 mg/d).

De los 3.604 pacientes valorados (incluyendo una cohorte de 1.802 controles), la edad media fue de 79,9 años y el 70% eran mujeres. Despues de una mediana de seguimiento de 1,32 años, hubo 27 fracturas de cadera en el grupo con alendronato y 73 en el grupo sin alendronato, correspondientes a tasas de incidencia de 9,5 y 27,2 por 1.000 personas-año, con una diferencia de tasas absolutas de -17,6. El uso de alendronato se asoció con un reducción del 65% del riesgo de fractura de cadera en un modelo ajustado multivariamente, sin que se observase un mayor riesgo de síntomas gastrointestinales (alendronato vs no alendronato). No hubo casos de osteonecrosis inducida por fármacos y sólo 1 caso de fractura del eje femoral en cada grupo.

Los bisfosfonatos presentan una mala absorción oral, que disminuye en presencia de alimentos, por lo que se recomienda su administración en ayunas y 30 minutos antes de tomar alimento u otro medicamento (antiácidos o sales de calcio, por ejemplo, pueden disminuir su absorción). Entre sus **efectos adversos** destaca la irritación de la mucosa del tracto digestivo superior, por lo que debe recomendarse al paciente tomarlo con agua abundante (al menos un vaso) y de pie, para facilitar el tránsito. Las molestias digestivas y los condicionantes en su administración dificultan el cumplimiento, que mejora con las pautas más espaciadas. Se debe tener especial precaución en pacientes con reflujo gastroesofágico, gastritis crónica u otras patologías digestivas.

Se han descrito también efectos adversos oculares (inflamación). La conjuntivitis raramente requiere tratamiento específico y disminuye al continuar el tratamiento; en algunos casos, sin embargo, puede ser necesario suspenderlo para aliviar la inflamación ocular y en caso de pérdida de visión o dolor debe acudirse al oftalmólogo.

Un fenómeno anómalo observado con los bisfosfonatos, aunque de forma muy rara, es la **osteonecrosis** (de localización mayoritariamente maxilar, principalmente con los bisfosfonatos administrados por vía endovenosa, y en pacientes oncológicos con afectación ósea. Ya en 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomendó realizar controles dentales previamente a iniciar el tratamiento, extremar la higiene oral y evitar intervenciones dentales invasivas durante el mismo, interrumpiendo el tratamiento si se necesitan.

Posteriormente, en 2011, la AEMPS advirtió de la asociación de los bisfosfonatos con **fracturas atípicas de fémur**, si bien son muy poco comunes (una fractura atípica por cada 100 que previenen). La AEMPS recomendó el control de la extremidad contralateral, ya que frecuentemente suelen ser bilaterales, y la revaluación periódica de la necesidad y el beneficio del tratamiento, particularmente después de 5 años de tratamiento. Estas fracturas atípicas pueden presentarse sin un traumatismo previo, o siendo este mínimo, y pueden aparecer semanas o meses antes de una fractura completa de fémur. El mecanismo por el que los bisfosfonatos darían lugar a este tipo de fracturas no está bien determinado, aunque se postula que estaría relacionado con la supresión del recambio óseo que producen. No se han establecido factores de riesgo específicos para este tipo de fracturas, aunque se ha propuesto como principal factor el tratamiento prolongado con bisfosfonatos (si bien se han observado algunos casos en tratamientos cortos). Otros posibles factores de riesgo propuestos incluyen tratamientos concomitantes, en particular glucocorticoides o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y derivados), presencia de comorbilidad, como diabetes mellitus o artritis reumatoide, y posibles factores genéticos.

Obviamente, se debe **evitar su uso durante la gestación** o en aquellas mujeres que planifiquen un embarazo.

AGENTES ANTI-RANKL (DENOSUMAB).

El único agente anti-RANKL actualmente disponible en España es el **denosumab** (*Prolia*®, *Xgeva*®), un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al RANKL, impidiendo la unión al receptor (RANK) y, con ello, la diferenciación, la supervivencia y la fusión de las células precursoras de osteoclastos, así como la activación de los osteoclastos maduros, acortando su vida útil. Como resultado, impide la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea, lo cual se traduce en una reducción de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Carece de afinidad hacia otros sustratos, relacionados o no con la familia del TNF.

Prolia® ha sido autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas, así como para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. Por su parte, *Xgeva*® fue autorizado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea, así como para el tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave.

No se recomienda la administración de denosumab durante el **embarazo** por posibles interferencias en el desarrollo de los ganglios linfáticos del feto y trastorno posnatal de la dentición y el crecimiento óseo. En cuanto a la **lactancia**, se desconoce si el denosumab se excreta en la leche materna.

Entre los **efectos adversos** observados, en pacientes con osteoporosis son frecuentes el dolor osteomuscular, ciática, cataratas (principalmente en pacientes con cáncer de próstata), estreñimiento, erupciones exantemáticas e infecciones respiratoria y del tracto urinario. Se han notificado casos de *osteonecrosis del conducto auditivo externo* (OCAE) con el uso de denosumab. El mecanismo subyacente se considera similar al de la osteonecrosis mandibular. Los posibles factores de riesgo para el desarrollo de OCAE incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo.

MODULADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR ESTROGÉNICO.

Se han descrito 2 subtipos de receptores intracelulares de estrógenos, el alfa (α) y el beta (β), que se encuentran en diferentes concentraciones y localizaciones en los distintos tejidos del organismo. A nivel óseo, los receptores beta ($R\beta$) se encuentran principalmente en el hueso esponjoso en desarrollo, mientras que los $R\alpha$ se concentran en mayor medida en el hueso cortical.

Los denominados **moduladores selectivos de receptores estrogénicos** (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) utilizados en osteoporosis producen efectos estrogénicos típicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso, retrasando por tanto la desmineralización ósea. En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, producen efectos antiestrogénicos, aunque esto se traduce en un efecto uterotrófico de escasa entidad.

Los primeros SERM fueron el tamoxifeno y el toremifeno, que se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama, posteriormente apareció el raloxifeno está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y es el antecedente del bazedoxifeno. El motivo por el que los dos primeros no están indicados en el tratamiento de la osteoporosis es el aumento de la incidencia del cáncer de endometrio asociado a su uso prolongado, así como los débiles efectos sobre el hueso. Por lo tanto, se considera al **raloxifeno** (EFG, *Evista*[®], *Opstruma*[®]) como el primer miembro auténtico del grupo de los SERM antiosteoporóticos.

Estudios realizados a 24 meses de tratamiento con raloxifeno muestran incrementos del 1,2-2% en la densidad ósea total corporal, con elevaciones del 1,3 al 2,4% en las localizaciones de columna lumbar y de cadera. También produce modificaciones en los marcadores biológicos del ciclo óseo similares a los obtenidos con estrógenos y efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos, aunque en este caso menos marcados que con los estrógenos, especialmente en lo que se refiere a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, aunque su eficacia es más cuestionable en la prevención de fracturas de cadera o de muñeca.

No induce activación del endometrio ni parece estar relacionado con un incremento del riesgo de cáncer de mama. De hecho, en las mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, el tratamiento con raloxifeno parece disminuir el riesgo de cáncer de mama invasivo. Sin embargo, no debe administrarse en mujeres con riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa, ni en mujeres premenopáusicas o con sangrado uterino no diagnosticado; tampoco se recomienda en mujeres con síntomas climatéricos intensos (sofocos).

El tratamiento con raloxifeno es bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentes son sofocos, síntomas gastrointestinales (náusea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia), calambres en miembros inferiores y la aparición de un leve edema periférico. El efecto adverso grave más común es el incremento en el riesgo de episodios de trombosis venosa profunda, que casi se triplica. También es mayor el riesgo, en relación con el placebo, de embolismo pulmonar, trombosis venosa y eventos cardiovasculares leves como dolor anginoso, palpitaciones, taquicardia y vasodilatación. No se dispone de datos sobre su seguridad en tratamientos superiores a 8 años.

El **bazedoxifeno**¹ (Conbriza[®]) ha mostrado incrementar significativamente frente al placebo la densidad mineral ósea (DMO), tanto vertebral (1,1-1,4%) como en otras localizaciones (1,3-1,8%) tras 2 años de

¹ Duavive[®] contiene 0,45 mg de estrógenos conjugados y 20 mg de bazedoxifeno, aunque el medicamento está oficialmente indicado solo para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en

tratamiento, en términos no inferiores al raloxifeno (1,5 y 1,7%, respectivamente). Aún más importante, el bazedoxifeno ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales en un 37-42% frente a placebo, en la misma línea que raloxifeno (42%). No obstante, esta reducción solo alcanzó representatividad estadística en mujeres con historial previo de fracturas. Por otro lado, la dosis de 20 mg/día de bazedoxifeno demostró superioridad estadística en la prevención de fracturas no vertebrales en pacientes con alto riesgo ($T\text{-score} \leq 3,0$ en DMO en cuello femoral), con reducción del riesgo relativo del 50% frente a placebo y del 44% frente a raloxifeno 60 mg/día. En general, es un medicamento aceptablemente tolerado por los pacientes, siendo los efectos adversos más comunes los sofocos y los calambres musculares, en línea con lo observado con raloxifeno.

Hay un tercer SERM autorizado en España, el **ospemifeno** (*Senshio®*) pero únicamente ha sido autorizado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) de moderada a grave en mujeres postmenopáusicas que no cumplen los requisitos para recibir un tratamiento vaginal con estrógenos locales.

TERAPIA HORMONAL

Si bien la terapia hormonal (TH) estrogénica o combinada (con un progestágeno) se considera efectiva para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y se suele recomendar como una opción, pero sólo en las pacientes con un riesgo significativo, en quienes los tratamientos sin estrógenos no son apropiados. No hay suficientes datos para evaluar el riesgo de la TH a largo plazo en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas menores de 50 años de edad.

Los datos recogidos en un amplio metanálisis (*Marjoribanks, 2017*) indican que el riesgo de fractura ósea fue reducido después de 5,6 años de TH combinada en 25 casos por cada 1.000 tratamientos; después de 7,1 años de TH con estrógeno en 38 por 1.000. Sin embargo, frente a estos discretos beneficios clínicos, se encontraron incrementos leves pero significativos con la TH estrogénica de tromboembolismo venoso, ictus y colecistopatía, si bien también se asoció con una discreta reducción del riesgo de cáncer de mama, sin que se apreciase un aumento del riesgo de eventos coronarios en ningún momento del seguimiento. Las mujeres mayores de 65 años de edad que eran relativamente sanas y recibían la TH combinada continua presentaron un aumento de la incidencia de demencia y de tromboembolia venosa.

CALCITONINA

La eficacia de la calcitonina en la conservación de la masa ósea es parecida a la de los estrógenos. El hecho de que alivia el dolor de origen óseo es una ventaja adicional para algunos pacientes. Se suele administrar un suplemento de calcio para evitar hiperparatiroidismo secundario.

La calcitonina se utilizó en **administración intranasal** para la prevención de fracturas vertebrales osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas, pero en 2012 la *European Medicines Agency* (EMA) recomendó limitar su uso a períodos cortos y, en 2013, se suspendió la autorización de las calcitoninas intranasales por el riesgo asociado de cáncer, que en esta indicación exigía un tratamiento de larga duración, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas. También estableció que el tratamiento con calcitonina inyectable para las indicaciones autorizadas debe limitarse al período de tiempo más corto posible y usando la dosis mínima eficaz.

mujeres posmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos



Los preparados parenterales de **calcitonina de salmón** (*Calcitonina Almirall*®, *Calcitonina Hubber*®, *Miacalcic*®) están indicados en la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, en enfermedad de Paget y en hipercalcemia maligna. Con la calcitonina inyectable, los efectos adversos más frecuentes son náusea y vómitos (< 40%), rubor (< 35%) y reacciones cutáneas en el sitio de la inyección (< 10%). Los efectos adversos graves son excepcionales.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

Un reciente estudio (*Hatefi, 2018*) sugiere que el tratamiento con **curcumina** reduce significativamente la progresión de la osteoporosis y de los marcadores de recambio óseo en **pacientes con lesión medular** después de seis meses.

La cúrcuma o azafrán de la India corresponde a la especie botánica *Curcuma longa*, perteneciente a la familia *Zingiberaceae*. Se utiliza en terapéutica y como colorante y saborizante en alimentación, siendo el principal constituyente del curry. El rizoma de cúrcuma contiene aceite esencial (3-6%) constituido principalmente por hidrocarburos sesquiterpénicos (zingibereno, β y δ-curcumeno, α-curcumeno, etc.) y cetonas sesquiterpénicas (α y β-turmerona). La mayoritaria es la **curcumina** (diferuloilmetano), junto a monodesmetoxicurcumina (*p*-cumaroilferuloilmetano) y bisdesmetoxicurcumina (di-*p*-cumaroilmetano). Considerando el amplio abanico de efecto farmacológicos asociados a la cúrcuma y, en particular, a su principal principio activo, la curcumina, se ha realizado un estudio con el objetivo de evaluar los efectos antiosteoporóticos de la curcumina sobre la densitometría y los principales biomarcadores relacionados con las pérdidas de hueso entre los pacientes con lesión medular. En este sentido, cabe indicar que la osteoporosis es uno de los problemas más comunes de los pacientes con lesiones de la médula espinal. El ensayo clínico controlado se realizó incluyendo a 100 pacientes con lesión medular, que fueron remitidos a una clínica ambulatoria de rehabilitación en la ciudad de Ilam (Irán) entre 2013 y 2015. El grupo de intervención recibió 110 mg/kg/día de curcumina durante seis meses y el grupo de control recibió placebo, determinándose la densidad mineral ósea (DMO) en todos los pacientes, así como los niveles de procolágeno tipo I del propéptido N-terminal (PINP), telopéptido carboxi-terminal sérico de colágeno tipo I (sCTX), osteocalcina y fosfatos alcalinos específicos de los huesos (BALP), antes y después del estudio.

Según indican los autores del estudio, la DMO lumbar, femoral y de cadera en el grupo de control disminuyeron significativamente en comparación desde el comienzo del estudio. Sin embargo, en el grupo de curcumina, se observó un aumento significativo en estos mismos indicadores de DMO al final del estudio en comparación con el comienzo. La diferencia fue significativa entre los grupos de intervención y control para la DMO media del cuello y la cadera femoral al final del estudio (0,718 vs 0,712 y 0,742 vs 0,692 g/cm², respectivamente).

La incidencia de fracturas osteoporóticas es menor en los países de la cuenca mediterránea. El **aceite de oliva virgen**, un componente clave de la dieta mediterránea, con reconocidos efectos beneficiosos sobre el metabolismo y la salud cardiovascular, parece estar entre las causas de esta disminución del riesgo de fracturas osteoporóticas. Un reciente estudio (*García, 2018*) ha explorado el efecto del consumo crónico de aceite de oliva total y sus variedades sobre el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis en una población mediterránea, tanto de mediana edad como en ancianos. Se incluyeron 870 participantes reclutados en el centro de Reus (España) del ensayo *PREDIMED (PREvención con Dleta MEDITERRANEA)*. Las personas, de 55-80 años con alto riesgo cardiovascular, fueron asignadas al azar a una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o con nueces, o una simple dieta baja en grasas. Se documentaron 114 casos de fracturas relacionadas con la osteoporosis durante una mediana de seguimiento de 8,9 años. Los participantes en el tercilio superior de consumo de aceite de oliva virgen

extra tuvieron un 51% menos de riesgo de fracturas (HR= 0,49; IC_{95%} 0,29 a 0,81; p=0,004) en comparación con los del tercilio inferior.

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

El tratamiento farmacológico está aconsejado para aquellos pacientes con antecedentes de fractura previa o riesgo elevado de fractura. La decisión de tratar debe adoptarse de forma individual. Actualmente, existen básicamente dos estrategias farmacoterapéuticas para tratar la osteoporosis, que en la mayoría de los casos se administran conjuntamente con suplementos de calcio y vitamina D.

La mayoría de los fármacos se incluyen dentro de los antirresortivos; por tanto, el tratamiento más eficaz de la osteoporosis es la prevención. La *Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad* publicada en 2010 por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social establece recomendaciones de tratamiento en 4 grupos de población:

- Mujeres posmenopáusicas osteoporóticas.
- Pacientes con tratamiento prolongado con glucocorticoides y osteoporosis.
- Hombres con osteoporosis.
- Mujeres premenopáusicas con osteoporosis.

La guía establece las pautas de actuación para prevenir las fracturas por fragilidad, lo que incluye la valoración del riesgo de fractura, la confirmación diagnóstica, el control evolutivo y la indicación de tratamiento.

La *Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos* (AACE) recomienda en su guía clínica (2016) valorar el riesgo de osteoporosis en toda mujer mayor de 50 años, identificar su causa y considerar la existencia de fracturas previas y el riesgo de padecerlas en un futuro, realizando densitometría a las pacientes con un riesgo alto. El tratamiento farmacológico se recomienda en mujeres con osteopenia y antecedentes de fracturas por fragilidad.

En la elección de una estrategia farmacológica y, dentro de esta, de un fármaco concreto, se suelen considerar los siguientes aspectos:

- Eficacia demostrada en la reducción de fracturas por fragilidad, priorizando aquellos que la han demostrado en mayor número de localizaciones.
- Grado de experiencia clínica, basado en la calidad metodológica y cantidad de los ensayos clínicos y metanálisis disponibles.
- Gravedad y frecuencia de los efectos adversos.
- Forma de administración, priorizando los orales.
- Costes directos e indirectos.

Todos los fármacos prescritos para tratar la osteoporosis se recomienda que se acompañen de **suplementos de calcio y vitamina D**, para compensar probables deficiencias y reproducir además las condiciones de estudio de eficacia con estos fármacos en que se emplearon en asociación.

Atendiendo a los resultados de estudios clínicos observacionales, la *Guía de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM)* sugiere que, para conseguir una eficacia óptima, los niveles de 25-hidroxicalciferol deben situarse por encima de los 20-30 ng/ml y por debajo de los 50 ng/ml, para evitar efectos adversos. Dependiendo de las circunstancias de cada paciente, para alcanzar estos niveles deben aportarse entre 800 y 1.000 UI/día, aunque algunas sociedades sugieren dosis más altas, especialmente en pacientes obesos. El aporte recomendado es de 1.000-1.200 mg/día de calcio, que deben alcanzarse con suplementos si no se consiguen con la dieta.

Actualmente los fármacos de primera elección en la osteoporosis posmenopáusica, por experiencia y coste, son los **bisfosfonatos**. Todos ellos manifiestan únicamente eficacia significativa (mayor en los aminofosfonatos) en prevención secundaria, es decir, en pacientes con fracturas previas por fragilidad.

Los de primera elección son los aminofosfonatos **alendronato** y **risedronato**, que permiten la administración oral y han mostrado su eficacia tanto en fracturas vertebrales como de cadera. Alendronato se administra diaria (*Fosamax®*) – 10 mg/día – o semanalmente (*EFG, Binosto®, Fosamax semanal®, Soludronate semanal®*) – 70 mg/semana y también asociado a vitamina D – y risedronato diaria (*Acrel®, Actonel®*) – 5 mg/día –, semanal (*EFG, Actonel semanal®*) – 35 mg/ semana – o mensualmente (*EFG, Acrel®, Actonel®*) – 75 mg 2 días consecutivos al mes–. Su eficacia ha sido contrastada tanto en términos de mejora de la DMO como de reducción del riesgo de fracturas; pero, aunque su uso por vía oral es claramente preferible a otras vías de administración, no está exento de problemas para los pacientes, lo cual limita la adherencia al tratamiento.

El **ibandronato** está autorizado también en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura (*EFG, Bonviva®*). Administrado mensualmente (150 mg/mes) solo ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales, por lo que no se considera de primera elección.

El **zoledronato** resulta igualmente eficaz en mujeres con osteoporosis para reducir tanto fracturas vertebrales como no vertebrales, incluidas las de cadera. Sin embargo, al requerir administración intravenosa y precisar de un hospital de día, se consideraría como segunda opción. También está contraindicado en pacientes con bajo filtrado glomerular (< 30 ml/min). Hasta 2014 se disponía de una presentación de administración anual indicada en la osteoporosis posmenopáusica, pero actualmente no hay en España ningún medicamento con ácido zoledrónico autorizado con esta indicación, sino en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral y en la prevención de acontecimientos óseos, como fracturas, hipercalcemia, compresión espinal o complicaciones que requieran radioterapia o cirugía, en pacientes con carcinoma avanzado y metástasis ósea.

Etidronato (*Osteum®*) fue el primero en comercializarse y, según los resultados de los metaanálisis en que se ha valorado su eficacia, tiene un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea (DMO) y reduce las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas. Se administra en ciclos quincenales cada 3 meses. Se aconseja administrarlo 2 horas después del desayuno y 2 horas antes de la comida. Aunque persiste cierto efecto residual sobre la DMO, al suspender el tratamiento se reanuda la pérdida ósea. Es considerado como alternativa en caso de intolerancia a otros bisfosfonatos.

Denosumab (*Prolia®*) se administra por vía subcutánea (60 mg/6 meses) y resulta eficaz tanto en fracturas vertebrales como no vertebrales. Este indicado en la osteoporosis posmenopáusica y en la del varón con pérdida de masa ósea secundaria al tratamiento de supresión hormonal del cáncer de próstata. Tiene el inconveniente frente a los bisfosfonatos de un mayor coste, pero junto a zoledronato supone una alternativa en caso de intolerancia oral y, frente a este último, que no precisa para su administración de hospital de día, su administración semestral lo convierte en una buena opción en pacientes polimedicados y no está contraindicado en caso de insuficiencia renal.

La eficacia clínica de la administración semestral de 60 mg de denosumab por vía subcutánea ha quedado claramente demostrada en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, al reducir en un 68% el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y en un 40% el de fracturas no vertebrales a lo largo de 3 años, en relación con el placebo; en dicho periodo incremento la DMO en 9,4 vs. 0,6% con placebo en columna lumbar, y en 5,0 vs -1,4% en la cadera. Este claro efecto diferencial también fue observado en grupos de mujeres con alto riesgo de fracturas. Varios estudios clínicos de fase 3

controlados con un comparador activo (alendronato), de un año de duración, han mostrado la superioridad del denosumab sobre alendronato oral, en términos de mejora de la DMO, con diferencias significativas del 0,6-1,2%, según la localización.

Un estudio japonés de coste-efectividad concluyó que la administración de denosumab subcutáneo cada 6 meses a mujeres osteoporóticas 65 años o más de edad es una opción eficiente respecto de la administración de alendronato oral semanal, tanto desde una perspectiva social, como del sistema de salud o de la administración (*Mori, 2017*).

En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que cambian de teriparatida a denosumab, la densidad mineral ósea parece seguir aumentando, mientras que el cambio de denosumab a teriparatida se traduce en una pérdida ósea. De ahí la importancia de elegir el tratamiento inicial y posterior de las pacientes osteoporóticas posmenopáusicas. A diferencia de la mayoría de las enfermedades crónicas, las opciones terapéuticas de la osteoporosis se limitan generalmente a un solo fármaco con dosis y frecuencia fija. Sin embargo, ningún tratamiento aprobado es capaz de restaurar la integridad del esqueleto en la mayoría de las pacientes osteoporóticas y, por otra parte, el uso a largo plazo de medicamentos para la osteoporosis es controvertido. Por ello, muchos pacientes son tratados secuencialmente con dos o más terapias. Hay datos que demuestran que denosumab y teriparatada son capaces de incrementar significativamente la densidad mineral ósea, e incluso la combinación de ambos lo hace más de cualquiera de ellos por separado. Sin embargo, la interrupción del tratamiento resulta en una rápida disminución de la densidad mineral ósea.

Un estudio controlado aleatorio (*Leder, 2015*) evaluó los cambios en la densidad mineral ósea en 94 mujeres osteoporóticas posmenopáusicas que cambiaron estos tratamientos entre sí, tras 24 meses. En concreto, fueron asignados al azar para recibir 24 meses de teriparatida (20 mg diarios), el denosumab (60 mg cada 6 meses), o ambos fármacos. Las mujeres originalmente asignados a la teriparatida recibieron denosumab, los que originalmente fueron asignados a denosumab recibieron teriparatida, y los que originalmente fueron asignados a ambos recibieron un tratamiento adicional de 24 meses de denosumab (grupo combinado a denosumab).

Después de 48 meses, la media de la densidad mineral ósea de la columna se incrementó en un 18,3% pasando de teriparatida a denosumab, en un 14,0% pasando de denosumab a teriparatida y en un 16,0% en la combinación de grupo de denosumab, sin que este aumento difiriese significativamente entre los tres grupos. El total de la densidad mineral ósea de la cadera aumentó más en el grupo de teriparatida a denosumab que en el denosumab a teriparatida (6,6 vs 2,8%), pero tuvo el mayor incremento en el grupo combinado (8,6%) vs teriparatida a denosumab y denosumab a teriparatida ($p<0,001$). Del mismo modo, la densidad mineral ósea femoral cuello aumentó más en el grupo de teriparatida a denosumab (8,3%) y en el grupo combinado a denosumab (9,1%) que el de denosumab a teriparatida (4,9%). Las diferencias entre el grupo combinado a denosumab y el de teriparatida a denosumab no difirieron significativamente. Después de 48 meses, la densidad mineral ósea del radio se mantuvo sin cambios en el grupo de teriparatida a denosumab (0,0%), mientras que disminuyó en un -1,8% en el de denosumab a teriparatida, y aumentó en un 2,8% con la combinación a denosumab.

Con los **moduladores selectivos del receptor estrogénico** (SERM) se persigue obtener los efectos beneficiosos de los estrógenos evitando sus efectos adversos. Tanto raloxifeno (*EFG, Evista®, Optruma®*) como bazedoxifeno (*Conbriza®*) están indicados en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Ambos tienen un efecto positivo sobre la masa ósea, disminuyen los marcadores de remodelado óseo y disminuyen las fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis, pero no las de cadera. Tanto raloxifeno como bazedoxifeno se consideran de elección en mujeres

premenopáusicas con un riesgo moderado de fracturas vertebrales y bajo de fracturas de cadera; sin embargo, su eficacia es menor que la de los bisfosfonatos, denosumab o teriparatida, por lo que se consideran fármacos de segunda elección en otras situaciones.

Pese al demostrado efecto antiosteoporótico de la **terapia estrogénica**, no se recomienda su utilización con esta indicación debido a la incidencia de efectos adversos graves (tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, cáncer de mama), salvo en mujeres con alto riesgo de fracturas en las que no esté indicado otro tratamiento.

Puede considerarse adecuada en pacientes con osteoporosis que reciben estrógenos por presentar un síndrome climatérico. De forma análoga, la **tibolona** ejerce un efecto positivo sobre la DMO, pero el incremento del riesgo de ictus desaconseja su empleo en osteoporosis. Los resultados en cuanto a efectos sobre la DMO y los marcadores de resorción, y la prevención de fracturas con los **fitoestrógenos** son también controvertidos. Las **isoflavonas** parecen tener un efecto favorable sobre la DMO pero no hay suficientes datos en cuanto a prevención de fracturas como para recomendar su uso.

Entre los antirresortivos, las **calcitoninas** no han llegado a demostrar una reducción del riesgo de fracturas, lo que, añadido a su potencial carcinogénico por vía intranasal, ha dado lugar a que se haya restringido su empleo únicamente a tratamientos de corta duración en la prevención de fracturas por inmovilidad.

Teriparatida (Forsteo®) (20 µg/día) está autorizada en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en las que ha demostrado reducir fracturas vertebrales y no vertebrales pero no las de cadera, en varones con aumento del riesgo de fractura y en la osteoporosis asociada a tratamiento mantenido con corticosteroides. Constituye una segunda opción en casos de osteoporosis intensa. Debido al riesgo de hipercalcemia asociado a su uso deben realizarse controles periódicos y no se recomienda superar los 24 meses de tratamiento, a partir de los cuales debe sustituirse por un antirresortivo.

Se ha observado que los pacientes tratados con corticosteroides sufren fracturas con valores de DMO más altos que los considerados de riesgo para la osteoporosis posmenopáusica, por lo que se aceptara la administración temprana de bisfosfonatos en pacientes con fracturas previas por fragilidad, con DMO < 2,0 Z o si se administran dosis de corticoides > 20 mg/ día. En mujeres premenopáusicas con osteoporosis esteroidea grave puede plantearse la conveniencia de administrar teriparatida en lugar de bisfosfonatos por el potencial efecto teratogénico de estos. En mujeres posmenopáusicas y varones de más de 50 años se recomienda administrar antiosteoporóticos si se superan los 5 mg/día de prednisona (o equivalente) durante más de 3 meses. Asimismo, se recomienda hacer a estos pacientes controles de DMO a intervalos más cortos que en la osteoporosis posmenopáusica.

Aunque se han realizado numerosos ensayos clínicos con otros medicamentos y productos (estatinas, suplementos de magnesio, cobre, zinc, sílice, boro, estroncio o magnesio) para la prevención primaria o secundaria de las fracturas óseas osteoporóticas ninguno de ellos ha conseguido demostrar un efecto significativo.

Los ensayos clínicos sobre **osteoporosis en varones** no tienen la significación de los realizados con mujeres y la mayor parte de ellos tienen como objetivo primario la DMO. Puesto que los resultados son similares a los obtenidos en mujeres, cabe esperar una misma eficacia en la prevención de fracturas.

Por lo tanto, se consideran de primera elección alendronato o risedronato, en pacientes sin problemas digestivos y de los que se espera buena adherencia, denosumab en caso de intolerancia digestiva, ancianos y polimedicados, y teriparatida en casos de osteoporosis grave con alto riesgo de fractura. La eficacia del denosumab en **hombres con cáncer avanzado de próstata y sometidos a supresión androgénica**

también ha sido contrastada en un amplio ensayo clínico controlado con placebo, llevado a cabo a lo largo de 5 años, 3 de ellos con tratamiento, incluyendo pacientes con historial de fracturas vertebrales. Los resultados mostraron diferencias en la DMO de 5-7% vs placebo en diversas localizaciones al segundo año de tratamiento, diferencias que aumentaron al 6-8% el tercero, mientras que la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue del 1,5 vs 3,5%. Los efectos diferenciales del denosumab se mantuvieron al considerar aisladamente diferentes subgrupos: ancianos, historial de fracturas previas, muy baja DMO o niveles elevados de C-telopéptido y de fosfatasa alcalina.

Los andrógenos solo están justificados en caso de hipogonadismo, asociados a un antiosteoporótico en caso de osteoporosis. Si se detectase hipercalciuria, pueden administrarse tiazidas.

En la osteoporosis inducida por glucocorticoides, los bisfosfonatos son también, por comodidad y coste, los fármacos de elección, aconsejándose la teriparatida en los casos más graves, pasando a un bisfosfonato tras 24 meses.

DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTIOSTEOPORÓTICOS EN FARMACIA COMUNITARIA (SNS)

El consumo de medicamentos antiosteoporóticos dispensados en oficinas de farmacia comunitarias con receta del Sistema Nacional de Salud se ha reducido en más de la mitad (-53,6%) en los últimos cinco años (2012 a 2017). **Las comparaciones en unidades dispensadas solo tienen sentido entre los integrantes de los mismos grupos**, ya que no es comparable el número de unidades de un medicamento que requiere una administración diaria (como algunos bisfosfonatos o la teriparatida) con otros de administración semestral (denosumab). Incluso dentro de los bisfosfonatos, además de los formatos de administración diaria, se han ido incorporando formados de administración semanal, quincenal e incluso mensual; en buena parte, estos nuevos formatos justificarían la reducción del número de envases dispensados que se puede observar en la tabla 8. En cualquier caso, es destacable el incremento del 29% del consumo de teriparatida y, muy especialmente, el de denosumab, que se ha multiplicado por 5.

	2012	2017	Variación 2012-7
H05AA	209.689	190.676	-9,1%
	61.951	-	-100,0%
	147.738	190.676	29,1%
H05AA	209.689	190.676	-9,1%
	2.465.925	1.657.025	-32,8%
	2.305.361	770.247	-66,6%
	1.807.511	555.484	-69,3%
	798	252	-68,4%
	2.637	1.209	-54,2%
	323		-100,0%
M05BA	6.582.555	2.984.217	-54,7%
	1.490.336	693.598	-53,5%
M05BB	1.490.336	693.598	-53,5%
	61.307	368.055	500,3%

	799.794	6.871	-99,1%
M05BX	861.101	374.926	-56,5%
TOTAL	9.143.681	4.243.417	-53,6%

Tabla 8. Consumo (número de envases) de medicamentos antiosteoporóticos, dispensados en farmacia comunitaria, en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.

OSTEONECROSIS Y TRATAMIENTO ANTIOSTEOPORÓTICO

La osteonecrosis del maxilar inferior es una reacción adversa grave experimentada por algunos pacientes tratados con determinados fármacos utilizados en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis (bisfosfonatos, denosumab), así como de algunos agentes antiangiogénicos utilizados en oncología. incluye la destrucción progresiva del hueso del maxilar inferior o el maxilar superior. Es poco frecuente con administración oral de bisfosfonatos o denosumab, pero puede ser más frecuente con la administración de bisfosfonato intravenoso para el tratamiento de las microfracturas óseas ligadas a metástasis cancerosas.

Una reciente revisión (Beth-Tasdogan, 2017) solo pudo encontrar un único ensayo clínico aleatorizado, aunque no enmascarado y de baja confiabilidad, que aportase alguna evidencia de que las revisiones dentales a intervalos de tres meses y los tratamientos preventivos pueden ser más efectivos que la atención estándar para la reducción de la incidencia de osteonecrosis maxilar en los individuos que reciben bisfosfonatos intravenosos para el cáncer avanzado. Por otro lado, la evidencia actual es insuficiente para afirmar o refutar un beneficio de cualquiera de las intervenciones evaluadas para la profilaxis de este efecto adverso, incluyendo el empleo de oxígeno hiperbárico como un complemento del tratamiento convencional.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO ASISTENCIAL

Dada la elevada prevalencia de la osteoporosis, especialmente la posmenopáusica, atendiendo a las peculiaridades demográficas españolas (a nivel mundial, las mujeres españolas tienen la segunda mayor esperanza de vida, tanto al nacer como a los 65 años) y la estrecha relación entre osteoporosis y edad, parece obvio que la actuación para prevenirla y tratarla, en su caso, requiere una amplia combinación de esfuerzos multidisciplinares.

La osteoporosis precisa ser diagnosticada atendiendo a diversos aspectos (anamnesis, pruebas densitométricas y bioquímicas, etc.), obviamente por un médico especialista. Sin embargo, como ya se ha apuntado, está infradiagnosticada en todo el mundo, incluyendo los países más desarrollados sanitaria y económicamente. Por ejemplo, en Alemania solo un 21% de los pacientes con osteoporosis han sido objeto de un diagnóstico apropiado e incluso una proporción inferior han recibido el tratamiento adecuado. La situación en España no es diferente ya que se estima que de los aproximadamente 3 millones de personas se encuentran afectadas por esta patología, tan solo el 18% se encuentran correctamente diagnosticadas.

² Los medicamentos con ranelato de estroncio (Protelos® y Osseor®) fueron retirados del mercado farmacéutico español en agosto de 2017. En 2014, la AEMPS publicó una nota en la que se reflejaba el desfavorable balance beneficio/riesgo de este fármaco, restringiendo su uso exclusivamente a pacientes con osteoporosis severa y elevado riesgo de fractura ósea, que no pudieran utilizar otros medicamentos para esta indicación.

Por este motivo, la farmacia comunitaria puede y debe participar activamente en la **detección de posibles casos** de osteoporosis no diagnosticados médicaamente, así como en la **educación sanitaria** de la población (tanto masculina como femenina) sobre esta importante cuestión de salud pública. Obviamente, también debe participar en la **optimización del tratamiento** potenciando la **adherencia** al mismo por los pacientes (se trata de uno de los tratamientos con menor adherencia), en la información de medidas relativas al **estilo de vida**, a las instrucciones para la **administración de los medicamentos** y a la **detección y prevención de interacciones farmacológicas y de efectos adversos**. Además, es importante recordar que se debe evitar el uso muchos de los medicamentos empleados en la prevención y tratamiento de la osteoporosis **durante la gestación** o en aquellas mujeres que **planifiquen un embarazo**.

ACTUACIÓN EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

- **Educación sanitaria de la mujer perimenopáusica (climaterio)**, informando sobre aspectos de su sintomatología que le preoculen y orientándola acerca de los cambios que puede experimentar durante esta etapa.
- **Facilitar la detección precoz** de los síntomas sugerentes de osteoporosis y controlar parámetros para evitar o minimizar los efectos de las complicaciones a largo plazo, y remitir al paciente al médico cuando los síntomas o signos observados lo requieran.
- **Potenciar hábitos de vida saludables en la población general**: dieta equilibrada, abandonar el tabaquismo y moderación en el consumo de alcohol, realización de ejercicio físico moderado y mantenimiento de un peso adecuado, exposición al sol; además de recomendar una vida sexual, familiar y socialmente satisfactoria. El ejercicio físico debe hacerse de forma regular, con una intensidad y duración acordes a sus capacidades. Además de los ejercicios específicos para personas con osteoporosis, es recomendable caminar, nadar, etc.
- Subrayar la **importancia de una correcta alimentación**. Es recomendable ingerir alimentos con alto contenido de calcio, como la leche y sus derivados, fruta, vegetales de hojas verdes, frutos secos y pescados azules (por su contenido en vitamina D). Tan importante como lo anterior es evitar aquellos que impidan o dificulten la absorción de calcio, como sucede en las dietas con un elevado contenido de proteínas y fibras, así como un consumo excesivo de cafeína, alcohol y bebidas de cola que aumentan la eliminación urinaria, al igual que el exceso de sal. Si estas medidas no fuesen suficientes, puede ser recomendable el consumo de un suplemento de calcio y de vitamina, pero solo por indicación del médico. **Un exceso de calcio y de vitamina D** no solo no reduce el riesgo de osteoporosis, sino que **puede ser causa de calcificaciones renales** y otros trastornos metabólicos.
- **Realizar educación sanitaria para evitar la automedicación**, fomentando el cumplimiento terapéutico, verificando que el paciente sabe cómo y cuándo debe tomar su medicación y detectando la posible interacción de la medicación dispensada con otros problemas de salud o medicamentos que tenga el paciente.
- **Proponer el servicio de seguimiento farmacoterapéutico**, verificando que la medicación es utilizada correctamente, siendo efectiva y segura, discriminando así la posible presencia de problemas relacionados con la medicación (PRM). Se previene así su aparición y además se impide la aparición de resultados no adecuados al objetivo del tratamiento para la osteoporosis.
- Es recomendable una **exposición al sol de al menos 15 minutos al día de la cara y el cuello**, ya que ayudará al organismo a sintetizar la vitamina D. Si es posible, es preferible tomar el sol en las primeras horas de la mañana, aplicando sobre la piel un filtro solar de factor de protección medio.
- Es importante practicar una **higiene postural**, adoptando posturas que no retuerzan el esqueleto, especialmente cuando esté sentado o tumbado en la cama, así como al levantarse y acostarse. Los



movimientos deben ser lentos, por lo que deben evitarse los cambios bruscos de postura estática o de dirección al caminar. Debe evitarse cargar peso y, en caso necesario, es conveniente hacerlo de forma equilibrada. Debe emplearse un carro para hacer la compra, pero siempre **empujándolo con ambas manos**, no tirando de él (especialmente si solo se tira con una mano).

RECOMENDACIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN ORAL DE LOS BISFOSFONATOS

En el tratamiento oral con bisfosfonatos existe cierto riesgo de esofagitis, por lo que se aconseja su administración de pie y con un vaso de agua, para favorecer el tránsito digestivo. Se debe tener especial precaución en pacientes con reflujo gastroesofágico, gastritis crónica u otras patologías digestivas.

No se debe disolver ni masticar el comprimido en la boca debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea. Deben tomarse de pie y con un vaso de agua, para asegurar el tránsito digestivo adecuado. Estos medicamentos se absorben muy mal por vía oral, lo que obliga a administrarlos en ayunas; además, después de tomar el comprimido, se deben esperar 30-45 minutos (60 minutos para ibandronato) antes de acostarse, de ingerir comida o bebida (salvo agua), de tomar otros medicamentos (especialmente, si se trata de antiácidos, calcio y otros suplementos o vitaminas) y mantener una buena higiene bucodental, especialmente cuando se hayan administrado los bisfosfonatos por vía intravenosa.

ACTUACIÓN SOBRE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Es bien conocido que la adherencia al tratamiento farmacológico frente a la osteoporosis es uno de los más insatisfactorios de todas las terapias crónicas con medicamentos. La estimación de la persistencia del tratamiento a los 2 años varía entre un 10% y 45%, lo que supone una **falta de adherencia que oscila entre el 55% y el 90%**.

Un estudio de cohorte utilizando una base de datos de población real para estimar la persistencia de los fármacos anti-osteoporosis, realizado en España en 2017 (Reyes, 2017) muestra que la persistencia del tratamiento farmacológico de la osteoporosis dos años después de ser instaurado es está lejos de ser la adecuada. Los usuarios de teriparatida y denosumab parece que tuvieron una mayor persistencia durante el primer año de tratamiento, aunque solo el denosumab tuvo mayor persistencia a los dos años en comparación con los usuarios de alendronato.

El propósito de este estudio fue estimar la persistencia del mundo real entre los usuarios de incidentes de los medicamentos anti-osteoporosis, ajustando los datos por tipo de tratamiento e indicación, utilizando para ello una cohorte retrospectiva utilizando datos de registros anónimos y datos de dispensación. La elegibilidad de cada caso para ser incluido en el estudio comprendía lo siguiente: mujeres de ≥ 50 años y usuarios de medicamentos anti-osteoporosis (2012), con datos disponibles por lo menos 12 meses antes del inicio de la terapia. Los motivos de exclusión fueron la existencia de otras enfermedades óseas o de tratamientos con fármacos anti-osteoporosis de uso poco frecuente ($n < 100$). El seguimiento se realizó desde la primera dispensación en la farmacia hasta el cese del tratamiento, fin del estudio, censura o cambio, comparándose la persistencia del tratamiento a uno y dos años con alendronato, comparado con otros bifosfonatos, ranelato de estroncio, moduladores selectivos de receptores de estrógenos, teriparatida y denosumab.

En total, se incluyeron en el estudio 19.253 mujeres. La persistencia bruta – no ajustada – a dos años osciló entre el 10% para el ranelato de estroncio y el 45% para el denosumab, mientras que la persistencia de un año era del 36% y 66%, respectivamente. Al final del primer año y en comparación con los usuarios de alendronato, tanto los usuarios de teriparatida como de denosumab habían reducido el

riesgo de cese del tratamiento en un 24% y un 46%, respectivamente. En el segundo año, solo el denosumab presentó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de interrupción (40%).

Utilizando un programa de intervención protocolizado, los farmacéuticos pueden disminuir la falta de adherencia a la medicación para la osteoporosis, mediante un seguimiento continuo y sesiones de asesoramiento personalizadas, comenzando desde el inicio del tratamiento. En esta línea están los resultados de un estudio de intervención realizado en Holanda (*Stuurman, 2014*) que incluyó a 937 pacientes que iniciaron la medicación para la osteoporosis reclutados en 13 farmacias comunitarias. El grupo de intervención (N = 495) recibió la intervención de *Monitorización y Optimización de Medicamentos (MeMO)*, que incluye la monitorización continua de la adherencia de los pacientes a sus medicamentos para la osteoporosis y sesiones de asesoramiento personalizadas con pacientes no adherentes. Los resultados se compararon con un grupo de referencia interno (n = 442) que recibió atención habitual de farmacia. En el grupo de atención habitual, el 32,8% de los pacientes que iniciaron la medicación para la osteoporosis abandonaron o no fueron compatibles, en comparación con el 19,0% de los pacientes en el grupo de intervención; es decir, la tasa de adherencia se incrementó en un 73%. Cabe destacar que el 31% mencionó que la farmacia era el único lugar donde recibían información sobre diversos aspectos de la administración y la actuación de su medicación.

RECOMENDACIONES PARA EVITAR LAS CAÍDAS

En pacientes con osteoporosis establecida y, en general, en personas mayores es muy importante prevenir las caídas, ya que son la principal causa de fractura ósea. El riesgo de sufrir nuevas fracturas aumenta cuando ya se ha producido una anteriormente. Por ello, debe recomendarse a estas personas que:

- Realice ejercicios para mejorar el equilibrio, la fuerza y corregir la postura.
- Use calzado que ajuste bien al pie y que tenga suela antideslizante, con tacón bajo y ancho.
- En caso necesario, utilice un bastón para mejorar la estabilidad.
- Evite caminar solo con nieve, hielo u otras superficies deslizantes.
- Visitar a su médico si sufre mareos o si nota algún trastorno o disminución de la visión. En este sentido, es muy conveniente acudir al oftalmólogo anualmente para someterse a revisiones oculares o en cualquier momento si nota que ha disminuido su agudeza visual.
- No se levante de la cama rápidamente, espere unos minutos sentado antes de hacerlo. Esto especialmente importante si utiliza medicamentos para conciliar o mantener el sueño
- Disponga el mobiliario doméstico de forma que quede lo más despejado posible.
- Utilice barras de apoyo en el baño.



BIBLIOGRAFÍA

- **Allen C, Yeung J, Vandermeer B, Homik J.** Bisfosfonatos para la osteoporosis inducida por corticosteroides. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 10. Art. No.: CD001347. DOI: 10.1002/14651858.CD001347
- **Axelsson KF, Nilsson AG, Wedel H, Lundh D, Lorentzon M.** Association between alendronate use and hip fracture risk in older patients using oral prednisolone. *JAMA*. 2017; 318(2): 146-55. doi: 10.1001/jama.2017.8040.
- **Bartl R, Bartl C.** Aktuelle Osteoporoseprophylaxe und -therapie: Frakturorientiert, effektiv, nebenwirkungsarm, kostengünstig. *Internist (Berl)*. 2015 Oct 11.
- **Beth-Tasdogan N, Mayer B, Hussein H, Zolk O.** Intervenciones para el tratamiento de la osteonecrosis del maxilar inferior relacionada con la medicación. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 10. Art. No.: CD012432. DOI: 10.1002/14651858.CD012432
- **Caamaño Freire M, Graña Gil J, Hernández Rodríguez I, Mosquera Martínez JA, Romero Yuste S.** Osteoporosis. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. *Galicia Clin* 2014; 75 (Supl.1): S5-S23
- **Chang KP, Center JR, Nguyen TV, Eisman JA.** Incidence of hip and other osteoporotic fractures in elderly men and women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 532-6.
- **Comité de Expertos de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM).** Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. (3ª versión actualizada 2014). http://seiomm.org/wp-content/uploads/2017/01/guia-seiomm_v4_2014_c.pdf
- **Díez González LM, Fernández del Pozo de Salamanca MB.** Fármacos activos sobre la estructura ósea. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018. p. 81-101.
- **García Gavilán JF, Bulló M, Canudas S, Martínez González MA, Estruch R, Giardina S, et al.** Extra virgin olive oil consumption reduces the risk of osteoporotic fractures in the PREDIMED trial. *Clin Nutr*. 2018; 37(1): 329-335. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.030.
- **Hatefi M, Ahmadi MRH, Rahmani A, Dastjerdi MM, Asadollahi K.** Effects of Curcumin on Bone Loss and Biochemical Markers of Bone Turnover in Patients with Spinal Cord Injury. *World Neurosurg*. 2018 Mar 19. pii: S1878-8750(18)30559-X. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.081.
- **Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SM.** Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 2. pii: S0140-6736(15)61120-5. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5.
- **Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J.** Terapia hormonal a largo plazo para pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143
- **Mori T, Crandall C, Ganz A.** Cost-effectiveness of denosumab versus oral alendronate for elderly osteoporotic women in Japan. *Osteoporos Int*. 2017; 28(5): 1733-44.
- **Reyes C, Tebe C, Martínez Laguna D, Ali MS, Soria-Castro A, Carbonell C, Prieto Alhambra D.** One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2017; 28(10): 2997-3004. doi: 10.1007/s00198-017-4144-7.
- **Ruiz Rubio B, Díez González LM, Fernández del Pozo de Salamanca MB.** Farmacoterapia de la patología osteoarticular. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018. p. 221-56.
- **Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, van Boven JF, Vegter S.** Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. *Osteoporos Int*. 2014; 25(6): 1807-12. doi: 10.1007/s00198-014-2659-8.
- **Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Suwabe T, et al.** Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2016; 27(4): 1441-50. doi: 10.1007/s00198-015-3377-6.
- **Weycker D, Edelsberg J, Barron R, Atwood M, Oster G, Crittenden DB, Grauer A.** Predictors of near-term fracture in osteoporotic women aged ≥ 65 years, based on data from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2017; 28(9): 2565-71. doi: 10.1007/s00198-017-4103-3.
- **Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L.** Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318(24): 2466-82. doi: 10.1001/jama.2017.19344.